

 Programa de  
Detección Prenatal de  
Anomalías Cromosómicas

# MEMORIA 2020



**Autoría:** Comisión de Seguimiento del Programa

**Mar Sánchez Movellán.** Dirección General de Salud Pública

**Clara Esparza del Valle.** Servicio de Análisis Clínicos. HUMV

**M<sup>a</sup> Teresa Escudero Martín.** Servicio de Obstetricia y Ginecología. HUMV

**Teresa Martínez Merino.** Servicio de Citogenética. HUMV

**Maite Navarro Monje.** Sección de Ginecología y Obstetricia. Hospital Sierrallana.

**Margarita Lavín Maza.** Sección de Ginecología y Obstetricia. Hospital de Laredo

**Eva Galnares García.** Gerencia de Atención Primaria

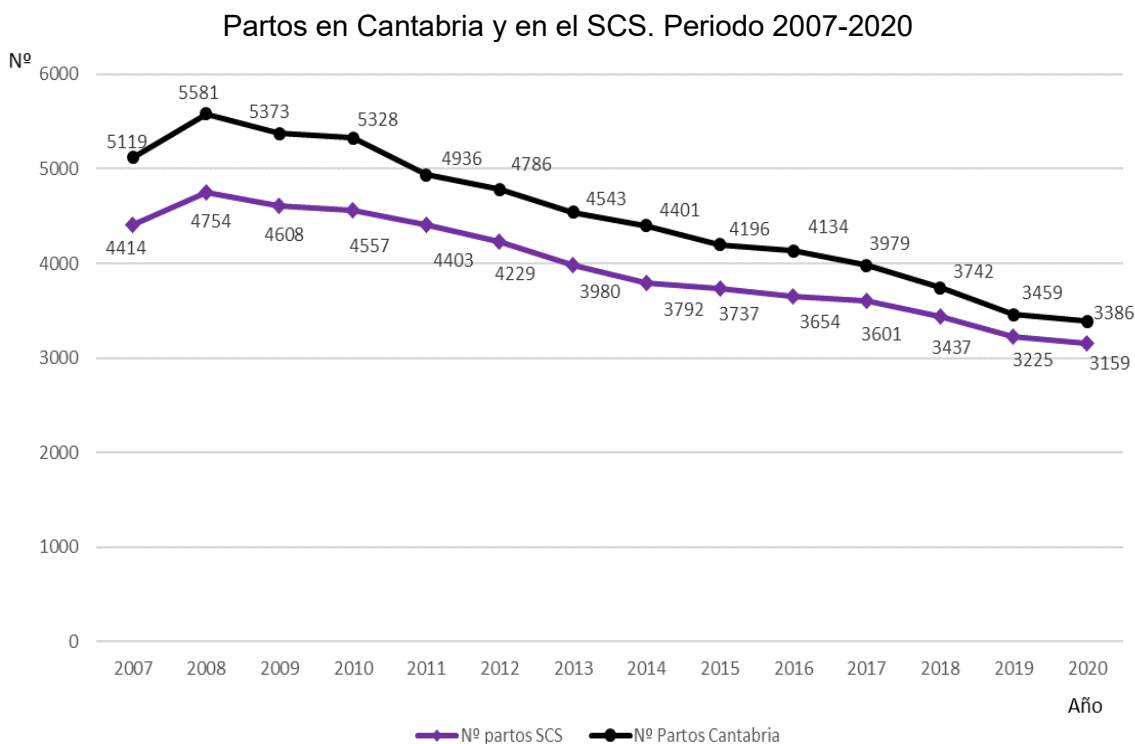
**Fecha de elaboración:** Octubre 2021

## 1- CONTEXTO DEMOGRÁFICO

### Descenso mantenido del número de partos

La situación demográfica de Cantabria sigue poniendo de manifiesto un descenso mantenido de la natalidad, que se traduce en una disminución anual en el número de partos en nuestra Comunidad, así en 2020 tuvimos 3.386 partos, 73 menos que en 2019.

Se mantiene la tendencia descendente del número de partos en todas las maternidades, así durante el año 2020 se atendieron un total de 3.159 partos en las maternidades hospitalarias del SCS: 2.830 en el Hospital Universitario Marques de Valdecilla (HUMV) y 329 en el Hospital Laredo. La Clínica Mompia atendió 227 partos. Esto conlleva que en el año 2020 el 93,29% de los partos de Cantabria tuvieron lugar en las maternidades del SCS.

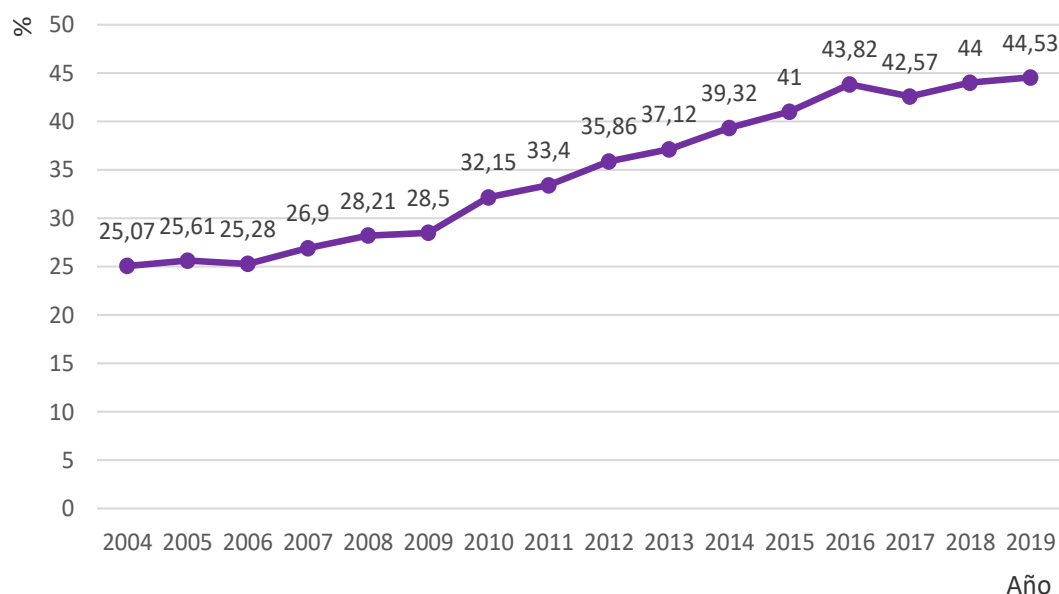


Fuente: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Hospital de Laredo y Clínica Mompia

### Incremento de las mujeres con edad $\geq 35$ años en el momento del parto

Se sigue manteniendo un porcentaje importante de mujeres que en el momento del parto tienen una edad  $\geq 35$  años, ya que según los últimos datos disponibles (INE 2019), estas representan el 44,53% de las gestantes que han tenido un parto en 2019 nuestra Comunidad.

Porcentaje de gestantes con edad  $\geq 35$  años en el momento del parto en Cantabria. Periodo 2000-2019



Fuente: INE Movimiento Natural de la Población 2019

## 2- INDICADORES DE PROCESO Y RESULTADO

### 2.1- Fase de cribado

#### Cribado mediante Test combinado 1º trimestre

Durante el año 2020 se dieron de alta en el Programa a **3.259** gestantes. El mayor número de mujeres (33,60%) se encuentran en el tramo de edad entre los 30 y 34 años. El 44,40% de las gestantes tenían una edad  $\geq 35$  años. La edad mínima de la gestante dada de alta en el cribado fue de 15 años y la edad máxima los 49 años.

Edad de las gestantes en la fecha del cribado	Gestantes dadas de alta en el Programa N= 3.259	%
< 25 años	186	5,71
25-29 años	531	16,29
30-34 años	1.095	33,60
35-39 años	1.067	32,74
40-44 años	358	10,98
$\geq 45$ años	22	0,68

Del total de gestantes dadas de alta, **232 (7,11%)** no completaron el cribado. La causa más frecuente por la que no se completó el cribado, fue por aborto espontáneo antes de la realización de la ecografía.

Causa de no finalización del cribado	Gestantes con cribado no completado N= 232	%
Aborto espontáneo antes de la ecografía	160	69,96
Superar las 14 semanas de gestación por ecografía	45	19,39
No acudir a realizarse la ecografía	12	5,17
Analítica sacada <8 <sup>+5</sup> semanas (sin repetición de analítica posterior)	8	3,44
IVE	4	1,72
2ª Analítica extra (sin cálculo de riesgo posterior)	3	1,29

Por tanto, el total de gestantes que completaron el cribado fue de **3.027** y el total de fetos en los que se calculó el riesgo fue de **3.078** (se incluyen los cribados dobles de 51 embarazos gemelares).

Centro ecográfico que realizó el cribado	Área de salud	Nº gestantes (N= 3.027)	%
HUMV	Santander	1.753	57,91
Hospital Sierrallana	Torrelavega y Reinosa	805	26,59
Hospital de Laredo	Laredo	469	15,49

El total de gestantes en las que se detectó un riesgo alto de anomalía cromosómica (T21 y/o T18-13) fue de **148** embarazos y de **149** fetos, ya que hubo 1 embarazo gemelar con riesgo alto en los 2 fetos. El porcentaje de fetos con cribado de riesgo alto es de 4,84%.

La probabilidad de presentar un test combinado con riesgo alto se incrementa con la edad a partir de los 35 años. Destaca el hecho de que a partir de los 45 años el riesgo disminuye, esto es debido a que un porcentaje importante de estas gestaciones fueron debidas a ovodonaciones, cuyas donantes tenían edades jóvenes.

Edad de las gestantes	Total cribados con TC completado N=3.078	Cribados TC Riesgo Alto N= 149 fetos	% TC Riesgo Alto según edad de la gestante
< 25 años	170	3	1,76
25-29 años	499	5	1,00
30-34 años	1.054	31	2,94
35-39 años	1.017	62	6,09
40-44 años	319	46	14,42
≥ 45 años	19	2	10,52

TC: Test combinado 1º trimestre

En el 91,37% el riesgo alto fue solo para T21 y en el 8,62% para ambas trisomías (T21 y T18-13).

Cribados TC Riesgo Alto	Nº (N=149 fetos )	%
Solo para T21	128	85,90
Solo para T18-13	7	4,69
Para T21 y T18-13	14	9,39

### Cribado mediante de ADN fetal en sangre materna

#### **Cribado con ADN fetal en gestantes con test combinado de riesgo alto**

De las 148 gestantes con cribado de riesgo alto, 1 tuvo un aborto espontaneo, antes de poder ofrecerle algún tipo de procedimiento, por lo que el número final de gestantes de alto riesgo subsidiarias de estudio fue de 147. Se ofrece ADN fetal según el Protocolo establecido a 108 gestantes (73,46%) de las cuales aceptaron este estudio 101 (93,51%), lo cual indica su alta aceptación. En 39 gestantes (26,53%) se indicó directamente la realización de amniocentesis, generalmente por la existencia de alguna anomalía o marcador ecográfico. El 15,38% de estas gestantes rechazaron la realización de la amniocentesis.

Gestantes con TC Riesgo Alto subsidiarias de estudio genético	Nº (N= 147)	
	Aceptan	Rechazan
Se ofrece ADN fetal (N=108)*	101* (93,51%)	7 (6,48%)
Se ofrece directamente prueba invasiva (N=39)	33 (84,61%)	6 (15,38%)

\* 1 gestante se realizó el ADN fetal de forma privada

En las 101 gestantes a las que se realizó estudio de ADN fetal en sangre materna, solo se detectó riesgo alto en 5 casos (4,95%). El 95,04% de los estudios fueron de riesgo bajo para T21, T18 y T13, evitándose así la realización de amniocentesis innecesarias.

Tipo de Riesgo	Estudio DNA fetal sangre materna (Nº= 101)	
	Nº	%
Riesgo alto para T21	4	3,96
Riesgo alto para T18	1	0,99
Riesgo alto para T13	0	
Riesgo bajo para T21, T18 y T13	96	95,04
No Resultado después de 2º extracción	0	

## Cribado con ADN fetal en gestantes con otras indicaciones de riesgo

En 2020 se realizó estudio de ADN fetal en sangre materna por otras causas diferentes al TC de riesgo alto, a 45 gestantes.

Otras indicaciones del ADN fetal	Nº (N=45 )	%
Gestante con TC de riesgo bajo y antecedentes de cromosomopatía (T21)	8	17,77
Gestante con TC de riesgo bajo y antecedentes de cromosomopatía (T18)	2	4,44
Gestante con TC de riesgo bajo y antecedentes de cromosomopatía (T13)	2	4,44
Gestante con TC de riesgo bajo y portadora de Enfermedad de Duchenne para sexo fetal	1	2,22
Gestante con TC de riesgo bajo y marcadores ecográficos de cromosomopatía 2º Trimestre	10	22,22
Gestante sin TC por edad gestacional ≥14 semanas y dilatación pelvis renales	1	2,22
Gestante sin TC por edad gestacional ≥14 semanas y edad ≥ 38 años	18	40,00
Gestante sin TC por edad gestacional ≥14 semanas por aislamiento por COVID 19	3	6,66

## INDICACIONES DE CRIBADO CON ADN FETAL

Indicación del estudio de ADN fetal en sangre materna	Total de gestantes a las que se realiza estudio ADN fetal Resultado ADN fetal (Nº= 146)							
	Riesgo bajo T21, T18-13		Riesgo alto T21		Riesgo alto T18-13		No Resultado en 1º test	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Gestante con TC de riesgo alto (n=101)	96	95,04	4	3,96	1	0,99	0	0
Gestantes con TC de riesgo bajo y antecedentes de cromosomopatía (T21, T18,T13) (N=12)	12	100						
Gestante con TC de riesgo bajo y portadora de Enfermedad de Duchenne (N=1)	1	100						
Gestante con TC de riesgo bajo y marcadores ecográficos de cromosomopatía 2º Trimestre (N=10)	10	100						
Gestante sin TC por edad gestacional ≥14 semanas y dilatación pelvis renales (N=1)	1	100						
Gestante sin TC por edad gestacional ≥14 semanas y edad ≥ 38 años (N=18)	18	100						
Gestante sin TC por edad gestacional ≥14 semanas por aislamiento por COVID 19 (N=3)	3	100						

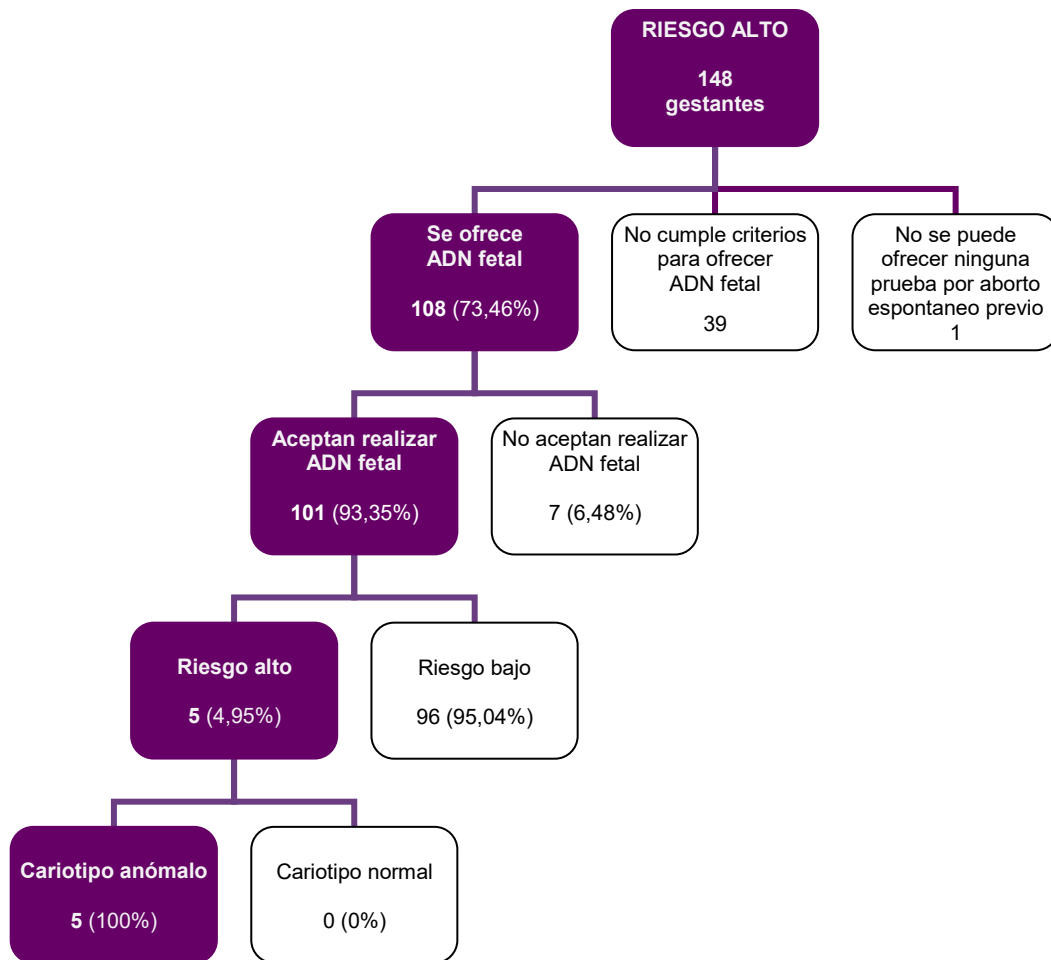
## 2.2- Fase de diagnóstico

De las 147 gestantes con cribado de alto riesgo a las que se pudo ofrecer algún tipo de procedimiento, se realizó amniocentesis a 45 de ellas (30,61%), una con una gestación gemelar. El 62,22% de las indicaciones fue por traslucencia nucal aumentada y/o por alteración ecográfica, bien en la ecografía del cribado prenatal o en ecografías posteriores.

Indicación de la amniocentesis	(N= 45 gestantes/46 fetos)	%
Anomalía ecográfica /TN aumentada	28	62,22
No acepta ADN fetal después del ofrecimiento	8	17,11
ADN fetal de riesgo alto	4	8,88
ADN fetal riesgo bajo y anomalía ecográfica 2º Trimestre	2	4,44
ADN fetal riesgo bajo más hallazgo incidental de riesgo alto para T16 de posible origen placentario	1	2,22
Embarazo gemelar	1	2,22
Gestantes es portadora de t(13;14)	1	2,22

En los 5 casos de ADN fetal de riesgo alto se indicó la realización de una amniocentesis, 4 gestantes aceptaron y 1 no, en este caso se realizó el cariotipo al recién nacido tras el parto. En los 5 casos se confirmó una anomalía cromosómica (4 trisomías 21 y 1 trisomía 18).





Se ha realizado estudio genético a un total de 50 fetos: 46 mediante amniocentesis, 3 mediante QF-PCR en restos abortivos y 1 en el recién nacido. Se detectaron 18 cariotipos anómalos sobre el total de fetos, recién nacidos o restos abortivos estudiados, de los cuales 15 correspondieron a T21 o T18 - T13.

Indicación del estudio genético fetal (N=50 fetos)	Resultado cariotipo/Array-CGH					
	Normal		Anómalo (T21,T18-13)		Anómalo (otros)	
	N	%	N	%	N	%
Cribado combinado riesgo alto y anomalía ecográfica y/o TN aumentada (N= 30)	19	63,33	9	30	2	6,66
Cribado combinado riesgo alto, ADN riesgo bajo y anomalía ecográfica y/o TN aumentada (N=3)	3	100	0	0	0	0
Cribado combinado riesgo alto y embarazo gemelar (N=1)(2 fetos)	2	100	0	0	0	0
Cribado combinado riesgo alto y ADN fetal de riesgo alto (N=5)	0	0	5	100	0	0
Cribado combinado riesgo alto, sin anomalías ecográficas, que no acepta ADN fetal después del ofrecimiento (N=7)	7	100	0	0	0	0
Cribado combinado riesgo alto, ADN fetal riesgo bajo y aborto posterior (N=2)	1	50	0	0	1	50
Cribado combinado riesgo alto y aborto posterior (N=1)	0	0	0	0	1	100
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>	<b>64%</b>	<b>14</b>	<b>28%</b>	<b>4</b>	<b>8%</b>

En relación a los cariotipos anómalos, el Síndrome de Down es la anomalía cromosómica más frecuente (61,11%).

Cariotipos/Array-CGH	Anomalías cromosómicas detectadas (Nº= 18)	
	Nº	%
Síndrome de Down (Trisomía 21)	11	61,11
Síndrome de Edwards (Trisomía 18)	3	16,66
XXX+13,+18,+21	1	5,55
69XXX (Triploidía)	1	5,55
69XXY (Triploidía)	1	5,55
47XYY	1	5,55

Edad de la gestante	Cariotipos/Array-CGH anómalos (Nº= 18)	T21	T18	XXX+13,+18,+21	69XXX (Triploidía)	69XXY (Triploidía)	47XYY
<25 años	0						
25-29 años	1	1					
30-34 años	2				1	1	
35-39 años	7	4	1	1			1
40-44 años	8	6	2				
≥ 45 años	0						
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

## Decisión tras conocer el resultado de un cariotipo anómalo

De las 18 gestantes en las que se detectó un cariotipo fetal anómalo, el 83,33% decidieron una Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE), un 11,11% evolucionó a aborto espontáneo y un caso (5,55%) continuó la gestación.

Cariotipos/Array-CGH anómalos	Cariotipos/Array-CGH anómalos Nº= 18	Decisión o evolución tras conocer resultado					
		Aborto espontáneo		IVE		Continua embarazo	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Síndrome de Down (Trisomía 21)	11			10	90,90	1	9,09
Síndrome de Edwards (Trisomía 18)	3			3	100		
XXX+13,+18,+21	1	1	100				
69XXX (Triploidía)	1	1	100				
69XXY (Triploidía)	1			1	100		
47XYY	1			1	100		

### 2.3- Falsos negativos

En las 2.879 gestantes (2.929 fetos) con TC de riesgo bajo, se ha detectado 2 casos de falsos negativos.

#### Caso 1:

Gestante de 41 años, cribado combinado el 5/02/2020 en el HUMV (Área de Salud Santander) a las 11<sup>+6</sup> semanas, riesgo bajo para T21 (<1/10000) y para T18 (<1/100000), con exploración normal para la edad gestacional.

En el estudio morfológico fetal de la ecografía de las 20 semanas se observa un defecto del tubo neural a nivel L5-S1, S2, tipo mielomeningocele. A nivel cerebral no hidrocefalia, ausencia de fosa posterior por enclavamiento de cerebelo (signo de "la banana"). Se observan genitales externos compatibles con varón, bolsas escrotales con un pene de pequeño tamaño que podría corresponder a hipospadias severo. Ligera retrognatia. Resto de exploración compatible con la normalidad.

Se ofrece estudio citogenético fetal mediante amniocentesis, que la pareja rechaza, optando directamente por una IVE. Que se realiza el 10/04/2020 en el HUMV. Se analizan los restos abortivos en los que únicamente se pudo realizar una QF-PCR. El resultado de dicha prueba informa que se trataba de un feto con T13 (síndrome de Patau) (XY+13).

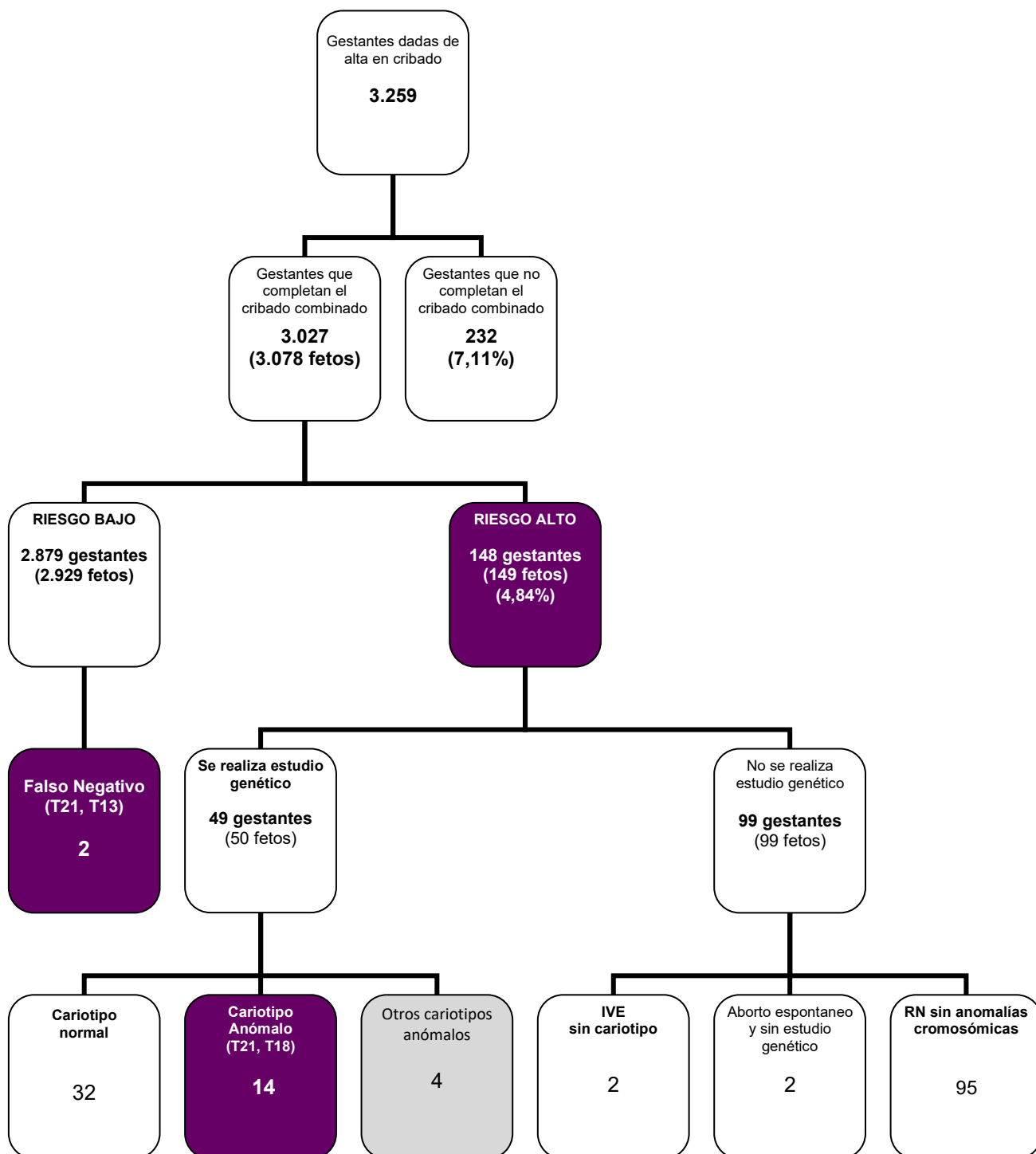
#### Caso 2:

Gestante de 36 años, embarazo gemelar con cribado combinado el 27/05/2020 en el HUMV (Área de Salud Santander) a las 12<sup>+4</sup> semanas, riesgo bajo para T21 (1/2666) y para T18 (1/4373). Exploración fetal normal para edad gestacional. Exploración fetal dificultosa por condiciones maternas.

En la ecografía de semana 20 se observa en la ecocardiografía fetal una CIV amplia perimembranosa, en algunos planos se sospecha una válvula AV, lo que sugiere un canal atrio-ventricular parcial. Salida de grandes vasos normal con flújos normales. Arco aórtico normal. Se ofrece posibilidad de estudio genético mediante prueba invasiva, que la pareja rechaza.

La gestante tuvo un parto pretermino ( $26^{+3}$  semanas), 1º gemelo varón y 2º gemelo mujer. En el feto hembra se realiza una QF-PCR al nacimiento que se informa como síndrome de Down (XX+21).

## RESULTADOS GLOBALES DEL PROGRAMA



### 3- CUMPLIMIENTO DE OBJETIVOS

---

#### 3.1- Ofrecer una prueba de cribado del Síndrome de Down y otras cromosomopatías, que sea eficaz y segura

Dado que el Programa fija sus objetivos en la detección de T<sub>21</sub> y T<sub>18-T13</sub>, es solo sobre estas anomalías cromosómicas sobre las que se calculan los indicadores.

##### Capacidad de detección (Sensibilidad)

La sensibilidad del Programa (capacidad de la prueba para diagnosticar la enfermedad cuando está presente) para T<sub>21</sub> y T<sub>18-T13</sub> se sitúa en un 87,50% y cumple el objetivo establecido para el Programa (≥ 85-90%).

$$S = \frac{\text{Verdaderos positivos (T}_{21}, \text{T}_{18-T13}): 14}{\text{Total fetos/RN con T}_{21}, \text{T}_{18-T13}: 16} \times 100 = 87,50\%$$

Se incluyen todos los fetos o RN con cariotipo T<sub>21</sub>, T<sub>18</sub> y T<sub>13</sub>

##### Tasa de falsos positivos

La tasa de falsos positivos del Programa (proporción de individuos en los que la prueba resultó positiva cuando no está afectado) se sitúa en un 4,28%, cumpliendo por tanto el objetivo establecido para el Programa (≤5%).

$$\text{TFP} = \frac{\text{Falsos positivos (T}_2, \text{T}_{18}, \text{T}_{13}): 131^*}{\text{Total fetos/RN sin T}_{21}, \text{T}_{18}, \text{T}_{13}: 3.058^{**}} \times 100 = 4,28\%$$

\* Falsos positivos: Fetos o RN en los que se ha comprobado por cariotipo o en el momento del parto que no presentan T<sub>21</sub>, T<sub>18</sub>, T<sub>13</sub> (No se contabilizan los fetos con cribado de alto riesgo que han abortado o practicado IVE sin realizar estudio genético)

\*\*Total fetos/RN sin T<sub>21</sub>, T<sub>18</sub>, T<sub>13</sub>: Falsos positivos (131) + Verdaderos Negativos (2.927)

##### Tasa de falsos negativos

La tasa de falsos negativos (proporción de individuos en los que la prueba resultó negativa cuando si tenían la enfermedad) ha sido del 12,5%.

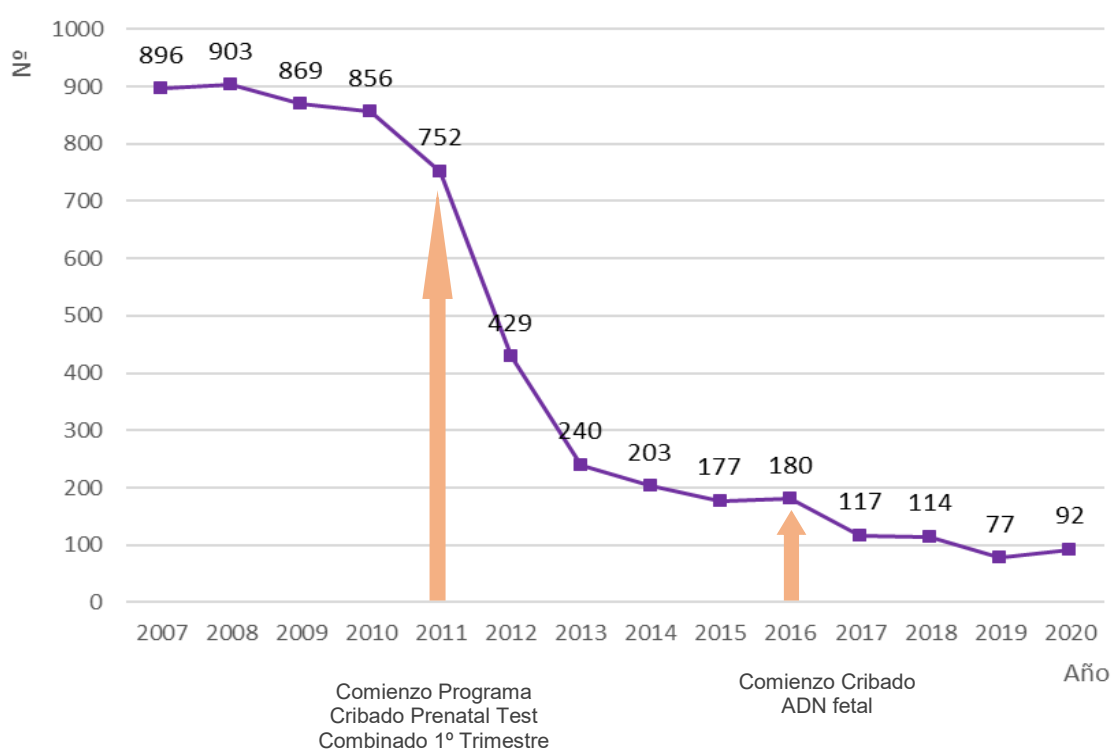
$$\text{TFN} = \frac{\text{Falsos negativos (T}_{21} \text{ o T}_{18-T13}): 2}{\text{Total fetos/RN con T}_{21}, \text{T}_{18-T13}: 16} \times 100 = 12,5\%$$

### 3.2- Reducir la práctica de amniocentesis innecesarias

#### Descenso del número de amniocentesis en el SCS

El Programa se planteó como objetivo reducir al menos en un 50% el porcentaje de amniocentesis al año de la implantación completa en todo el SCS en 2012, objetivo que se cumplió ampliamente. Por otro lado, la puesta en marcha a finales de 2016 de *Protocolo para la detección de aneuploidías en ADN fetal libre en sangre materna*, cuyo objetivo ha sido también reducir el número de pruebas invasivas innecesarias, ha contribuido a mantener el descenso de amniocentesis en el SCS.

Evolución del número de amniocentesis SCS. Periodo 2007-2020



En 2020 el número de amniocentesis fue de 92, este dato corresponde al total de pruebas invasivas realizadas en ese año independientemente de la indicación de la misma o la fecha de cribado de la mujer, esto supone un ligero incremento respecto a 2019. Si analizamos las indicaciones de la amniocentesis, observamos que la alteración ecográfica es el principal motivo (41,30%) por el que se indica una prueba invasiva.

Indicación de amniocentesis	Amniocentesis realizadas 2020 (Nº= 92)	
	Nº	%
Alteración ecográfica - TN aumentada (14)(15,21%) - Otras anomalías ecográficas (24)(26,08%)	38	41,30
Cribado de riesgo alto sin indicación de ADN fetal	28	30,43
Cribado de riesgo alto con indicación de ADN fetal, que rechaza realizar ADN fetal	7	7,60
Cribado de riesgo alto con ADN fetal de riesgo alto	5	5,43
Cribado de riesgo alto con ADN fetal de riesgo bajo y anomalía ecográfica 2º trimestre	2	2,17
Cribado de riesgo alto con ADN fetal riesgo bajo e incidentalmente riesgo alto T16 y CIR	1	1,08
Cribado de riesgo alto en ambos fetos de un embarazo gemelar, sin indicación de ADN fetal	2	2,17
No cribado y alteración ecografía en el 2º trimestre	2	2,17
Otras indicaciones: - Hijo anterior con anomalía cromosómica distinta de T21, T18 y T13 - Hijo anterior con mutación en gen BCOR - Madre premutada FMR1 - ADN fetal extrahospitalaria con riesgo del 22q11.2	4 1 1 1	7,60

\* Total de amniocentesis realizadas en 2020, independientemente de la indicación o de la fecha de cribado de la mujer

### Pérdida de fetos postpunción

En el año 2020 no se produjo ninguna pérdida fetal posterior a la amniocentesis, cumpliendo así estándar recomendado ( $\leq 1\%$ ).

Año	Nº Amniocentesis	Pérdida fetos sanos postpunción	% Pérdida fetal postpunción
2010	856	9	1,05
2011	752	15	1,99
2012	429	7	1,63
2013	240	2	0,83
2014	203	2	0,98
2015	177	0	0
2016	180	0	0
2017	117	1	0,85
2018	114	2	1,75
2019	77	0	0
2020	92	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>3.237</b>	<b>38</b>	<b>1,17</b>