

Reducción de la prevalencia de los defectos de cierre del tubo neural mediante un programa regional de detección precoz con α -fetoproteína sérica materna. Descripción de un programa con más de 63.000 gestantes estudiadas

M.J. Moína Sánchez¹, M. Cándenas Arroyo¹, R. Venta Obaya^{1,2}, F.V. Alvarez Menéndez^{1,2}

Resumen

El programa de detección precoz de los defectos de cierre del tubo neural, mediante la determinación de α -fetoproteína en el suero materno, fue implantado en Asturias en 1987.

El estudio descrito en el presente trabajo muestra la elevada sensibilidad y especificidad diagnósticas, así como el bajo porcentaje de falsos positivos obtenidos con un programa de estas características, cuando existe un riguroso control por parte del laboratorio clínico.

Las modificaciones incorporadas al programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica materna, han permitido reducir la prevalencia de los defectos del tubo neural en nuestra región hasta prácticamente cero. Este estudio muestra, sin embargo, la baja sensibilidad diagnóstica obtenida mediante ecografía abdominal en el diagnóstico de este tipo de malformaciones congénitas, fundamentalmente en los casos de espina bífida.

El hecho de que en Asturias la relación espina bífida/anencefalia sea de 1,5/1,0 incide en la importancia que adquiere el programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica materna, por su elevada sensibilidad. No obstante, es muy importante destacar no sólo el que los laboratorios de bioquímica clínica desarrollen este tipo de programas, sino la actuación conjunta con especialistas en obstetricia, ecografía y genética.

Palabras clave: α -fetoproteína, acetilcolinesterasa, defectos del tubo neural, incidencia, prevalencia.

Introducción

En 1972 Brock y Sutcliffe (1) describieron la asociación entre un defecto de cierre del tubo neural en el feto y la presencia de concentraciones elevadas de α -fetoproteína en líquido amniótico.

Posteriormente, en 1974, estos mismos autores comprobaron que valores elevados de α -fetoproteína en suero materno indicaban un mayor riesgo de que la embarazada portase un feto con un defecto del tubo neural (2,3) que aquellas gestantes que tenían valores fisiológicos de α -fetoproteína sérica. Es importante puntualizar que esta magnitud bioquímica no

Summary

Maternal serum α -fetoprotein screening has been set up in Asturias, north of Spain, in 1987 in order to diagnose, prenatally, open neural tube defects to overall pregnancy population.

The large study shows the high sensitivity and specificity of maternal serum α -fetoprotein screening with a low number of false positives, when it is done with an absolute control by the clinical chemistry laboratory.

The changes occurred in the maternal serum α -fetoprotein screening have achieved to decrease the prevalence of this kind of malformations to zero or close to. Nevertheless, the sonography has shown a low sensitivity, mainly in the diagnosis of open spina bifida without bulge.

The fact that the ratio open spina bifida/anencephaly in Asturias is 1.5/1.0 enhances the importance of the maternal serum α -fetoprotein screening programme based upon its high sensitivity.

Finally, this programme should be integrated in a clinical chemistry laboratory, working together with obstetricians, sonographers and geneticists, in order to get succeed.

Key words: α -fetoprotein, acetylcholinesterase, neural tube defects, incidence, prevalence.

se considera como una herramienta de diagnóstico, sino de cribado.

Cuando el cribado con α -fetoproteína sérica materna se desarrolla de forma controlada, se debe identificar a la mayoría de las embarazadas con un riesgo superior al de la población normal de portar un feto con este tipo de malformación. Para poder llegar al diagnóstico definitivo en estas gestantes, estaría indicado realizar una ecografía exhaustiva e incluso una amniocentesis (4).

El primer estudio piloto desarrollado en el Reino Unido (4) sirvió como estímulo para la puesta en marcha de programas similares en Europa y Estados Unidos al comienzo de los años 80, por ejemplo Furhman y Weitzel en Alemania y Burton, Macri y Milunsky en USA (5-8).

La descripción de Nicolaides *et al* (9) de los signos craneales observados en fetos con espina bífida, supuso un enorme avance en la detección ultrasonográfica de esta malformación.

¹Servicio de Análisis Clínicos. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias.

²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Asturias.

Recibido: 10-7-01

Aceptado: 23-9-02

A mediados de los años 80, en muchos hospitales de Estados Unidos se comenzó a ofrecer el estudio ecográfico, en lugar de amniocentesis, a las gestantes con valores elevados de α -fetoproteína sérica (10).

Aún así, en 1985 el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología recomendó que el programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica materna, se ofreciera a todas las embarazadas en el segundo trimestre de gestación, como una magnitud más en el cuidado del embarazo (11).

Posteriormente, se describió que los valores elevados de α -fetoproteína sérica también eran predictivos de complicaciones del embarazo, como los defectos de la pared abdominal, pérdida fetal reciente o inminente, parto pretérmino, bajo peso al nacimiento, etc. (12).

Dado que el Reino Unido mostraba una alta incidencia de defectos del tubo neural, y teniendo en cuenta que Asturias tiene una etnia similar a la británica, se pensó que podría ser interesante implantar este tipo de programa en nuestra región. Otra razón importante para su implantación era el desconocimiento que hasta entonces se tenía sobre este tipo de malformaciones y, por tanto, serviría para conocer su incidencia, así como otras características epidemiológicas de nuestra región. Actualmente, el 80 % de las embarazadas asturianas participan en el programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica. Todos los profesionales implicados en el seguimiento del embarazo están convencidos de la idoneidad de este programa para el diagnóstico prenatal de los defectos del tubo neural, así como para un mejor cuidado del embarazo en general.

En 1995, se publicaron los resultados obtenidos con este programa en una población de 30.000 gestantes (13). Desde entonces se ha optimizado el programa disminuyendo el porcentaje de falsos positivos, es decir, de gestantes que aún teniendo un feto normal, habrían sido seleccionadas para realizar una amniocentesis.

El objetivo de este trabajo es demostrar que la instauración de un programa de detección precoz de los defectos del tubo neural, que se ha ido optimizando a lo largo del tiempo, ha permitido el diagnóstico prenatal de este tipo de malformaciones, lo que disminuyó significativamente la prevalencia de este tipo de defectos en Asturias.

Material y métodos

El programa de detección precoz de los defectos de cierre del tubo neural es gratuito y está abierto a todas las gestantes de Asturias, independientemente de su pertenencia al ámbito de la sanidad pública o privada, y cubre una población aproximada de 1 millón de habitantes.

Las extracciones de sangre se realizaron en los hospitales o centros de salud más próximos al lugar de residencia de las gestantes. Estas muestras fueron enviadas en el día al correspondiente Servicio de Análisis Clínicos de cada área sanitaria, donde por centrifugación separaron los sueros que posteriormente fueron remitidos al laboratorio de Bioquímica del Hospital San Agustín.

La α -fetoproteína es una proteína estable y no necesita un cuidado especial para su transporte.

Los líquidos amnióticos fueron obtenidos mediante amniocentesis realizadas en diferentes Servicios de Obstetricia y Ginecología, independientemente del origen de las embarazadas, si bien gran parte de las mismas fueron realizadas en el

Hospital San Agustín. Debido a la labilidad de la acetilcolinesterasa, los líquidos amnióticos necesitaron ser congelados para su transporte.

La determinación de α -fetoproteína, tanto en suero como en líquido amniótico, se realizó utilizando una técnica de enzimoanálisis, que posteriormente fue sustituida por una técnica de electroquimioluminiscencia.

La presencia de la isoenzima de origen nervioso de la acetilcolinesterasa en líquido amniótico proporciona una especificidad cercana al 90% en el diagnóstico de los defectos del tubo neural. Esta determinación se llevó a cabo mediante electroforesis vertical en gel de poliacrilamida, utilizando como control positivo líquido cefalorraquídeo y como control negativo suero diluido al 1/50, siguiendo el método descrito por Chubb y Smith en 1977 (14).

Dado que las concentraciones de α -fetoproteína en suero y líquido amniótico varían con la edad de gestación, se calcularon medianas para nuestra propia población, con más de 200 muestras para cada una de las semanas de gestación que presentaban las participantes.

Las determinaciones de α -fetoproteína sérica se realizaron entre las semanas 15 y 18 de gestación. Ante un resultado inferior o igual a 2 múltiplos de la mediana se consideró altamente improbable la presencia de un feto con un defecto del tubo neural. Cuando la concentración de α -fetoproteína sérica estaba elevada (por encima de 2 múltiplos de la mediana), se solicitó una segunda determinación, y cuando en ambas ocasiones se sobrepasaba el punto de corte se realizó un detallado examen ecográfico para descartar aquellos hallazgos que justificaban las elevadas concentraciones de α -fetoproteína sérica materna (error en la edad de gestación, embarazo gemelar, oligohidramnios, feto muerto, determinadas malformaciones, etc). Si la ecografía no revelaba ninguno de estos supuestos, se indicó la realización de una amniocentesis para determinar la α -fetoproteína y la acetilcolinesterasa específica en el líquido amniótico.

Con objeto de aumentar la especificidad del programa, en 1997 se introdujeron dos modificaciones en el protocolo descrito anteriormente. Se elevó el punto de corte de 2 a 2,5 múltiplos de la mediana, de forma que los valores comprendidos entre 2 y 2,5 múltiplos de la mediana ya no eran considerados de riesgo. También se aceptaron muestras obtenidas en la semana 14 del embarazo, ampliando el período de participación en el programa desde la semana 14 a la 18 de gestación.

El número de nacimientos registrado en Asturias se obtuvo consultando el Banco de Series, Tempus 4.02, del Instituto Nacional de Estadística.

La información relativa a cada uno de los embarazos, que había sido solicitada en el formulario de petición de la prueba, se recopiló en una base de datos y, posteriormente, para conocer los resultados del parto se visitaron todos los hospitales de las diferentes áreas sanitarias de Asturias. Asimismo, también se consultó el Registro de Defectos Congénitos de Asturias.

Resultados

Entre Mayo de 1987 y Diciembre de 1998 participaron en el programa regional de detección precoz con α -fetoproteína sérica materna 63.163 embarazadas.

El porcentaje de participación en el programa fue aumentado desde su comienzo en 1987 hasta 1990, estabilizándose a

partir de entonces el grado de participación en torno al 80%. Por otra parte, cabe destacar el incremento de la edad de las embarazadas en Asturias a lo largo de la última década. Así, mientras en 1990 tan solo un 5,5% de las gestantes era mayor de 35 años, en 1998 este porcentaje era del 16,3%. Por su edad, estas gestantes se consideraron con alto riesgo de portar un feto con una cromosopatía y en el 78% de las mismas se realizó una amniocentesis para estudio del cariotipo en líquido amniótico. Se determinó también en este fluido la α -fetoproteína y las isoenzimas de la acetilcolinesterasa. El porcentaje de gestantes estudiadas mediante α -fetoproteína sérica, junto con aquellas en las que sólo se estudió la α -fetoproteína en líquido amniótico alcanzó un 88%.

En la tabla I se puede observar el número total de embarazadas que participó en el programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica, así como el número de gestantes con valores elevados de α -fetoproteína sérica en la primera y segunda determinación. Un 24% de las gestantes que obtuvieron un valor elevado de α -fetoproteína sérica no realizaron una segunda determinación atendiendo a diferentes motivos: un 2,8% por edad de gestación avanzada, un 12,6% abandonó el programa, un 0,8% debido a metrorragias, el 5,6% se debió a un error en la edad de gestación, un 50,8% por embarazo múltiple, un 10,1% por aborto espontáneo, un 5,2% eran defectos del tubo neural y un 12,1% atendiendo a diferentes causas (gestantes

Tabla I. Programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica materna 1987-1998. Distribución de pacientes por el valor de α -fetoproteína sérica.

Primera determinación de α -fetoproteína sérica		
Inferior o igual al valor discriminante	Superior al valor discriminante	Mujeres estudiadas
60 629 (96%)	2 534 (4%)	63 163
Segunda determinación de α -fetoproteína sérica		
Inferior o igual al valor discriminante	Superior al valor discriminante	No realizada
807 (32%)	1 124 (44%)	603 (24%)

con diagnóstico ecográfico de malformación posterior a la primera determinación sérica, gestantes que realizaron amniocentesis con una sola determinación de α -fetoproteína sérica, o por sospecha ecográfica de malformación, o por edad materna > 35 años. También se incluyen en este apartado gestantes que innecesariamente realizaron la extracción sanguínea con posterioridad a la amniocentesis).

El hecho de que el porcentaje de gestantes con α -fetoproteína sérica elevada en la primera determinación fuese superior al descrito por otros autores, se debe fundamentalmente a dos razones: a) el punto de corte, hasta 1997, era 2 múltiplos de la mediana frente a 2,5, que es el utilizado por otros grupos, y b) el error en la edad de gestación, debido al gran número de embarazadas que no disponían de una ecografía previa a su participación en el programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica. No obstante, el porcentaje de gestantes con una segunda determinación de α -fetoproteína sérica elevada es similar al descrito por otros grupos.

La tabla II muestra la casuística registrada entre mayo de 1987 y diciembre de 1998. Se observó que la mayoría de los falsos negativos se obtuvieron entre 1987 y 1993. A partir de este último año se adoptaron dos medidas correctoras: a) aplicación del factor de corrección por el peso de la gestante al valor de α -fetoproteína sérica y b) determinación de la edad de gestación mediante ecografía en todas las gestantes que presentasen un resultado de α -fetoproteína sérica >1,5 múltiplos de la mediana, gestantes en tratamiento con anticonvulsivantes y si la mujer era diabética insulino dependiente, ya que estas últimas mostraban valores de α -fetoproteína sérica inferiores a los de la población general de embarazadas. Aún así, hubo una anencefalia con una edad gestacional correcta y que cursó con un valor de α -fetoproteína sérica <2,0 múltiplos de la mediana, confirmándose posteriormente este resultado en la muestra congelada. Un caso similar había sido descrito previamente por Fuhrman y Weitzel (5). No se pudo descartar la posibilidad de que se tratase de un error de muestra, ya que el diagnóstico se obtuvo al final del embarazo y no fue posible repetir la extracción de sangre.

En los líquidos amnióticos procedentes de gestantes mayores de 35 años se obtuvo un falso negativo. Se trataba de un defecto del tubo neural que no cursó con un valor elevado de α -fetoproteína en líquido amniótico, no se observó la isoenzima de origen nervioso de la acetilcolinesterasa y la ecografía era normal.

Tabla II. Defectos de cierre del tubo neural aparecidos en Asturias entre Mayo de 1987 y Diciembre de 1998

	Anencefalia	Espina bífida	Total	
Defectos del tubo neural diagnosticados	por cribado con α -fetoproteína sérica	30	37	67
	por α -fetoproteína en líquido amniótico (sin cribado sérico previo)	5	7	12
	por ecografía (sin cribado sérico)	5	4	9
Defectos del tubo neural no diagnosticados	por cribado con α -fetoproteína sérica	2	8	10
	por α -fetoproteína en líquido amniótico (sin cribado sérico)	0	1	1
	sin cribado sérico	4	14	18
Defectos del tubo neural aparecidos	46	71	117	
Interrupciones voluntarias del embarazo	40 (88%)	42 (59%)	82 (70%)	

La sensibilidad diagnóstica del programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica fue del 87%, detectándose el 93,7% de las anencefalias y el 82,2% de las espina bífidas.

En la tabla III se puede observar que la especificidad diagnóstica alcanzada fue del 98,8%, considerando como falsos positivos las gestantes con valores elevados de α -fetoproteína sérica en la segunda determinación, superiores al punto de corte y que no portaban un feto con un defecto del tubo neural.

El bajo valor predictivo positivo del programa, 8,25%, está justificado por la baja prevalencia de este tipo de malformaciones. Sin embargo, el elevado valor predictivo negativo, 99,98%, confirma que la α -fetoproteína sérica es una magnitud adecuada como herramienta de cribado para seleccionar a las embarazadas que podrían portar un feto con un defecto del tubo neural.

Por el contrario, la ecografía presentó una sensibilidad diagnóstica muy baja en el grupo de pacientes seleccionadas con riesgo de portar un feto con este tipo de malformación y en el grupo de embarazadas no estudiadas por el programa la sensibilidad ecográfica fue incluso inferior, 55,5% (5 de 9 casos) en el diagnóstico de anencefalia y 22,2% (4 de 18 casos) en el de espina bífida.

Es importante destacar que si bien se ha diagnosticado un caso basado en magnitudes bioquímicas, con una ecografía normal, no ha habido ningún feto normal que haya cursado con presencia de la isoenzima de origen nervioso de la acetilcolinesterasa en líquido amniótico. Las autopsias realizadas en los fetos abortados mostraron bien un defecto del tubo neural o un defecto de la pared abdominal, pero en ningún caso el feto era normal.

Se realizaron 395 (0,6%) amniocentesis entre las 63.163 embarazadas que participaron en el programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica (tabla IV), obteniendo valores de α -fetoproteína inferiores o iguales a 2,5 múltiplos de la mediana en el líquido amniótico de 346 gestantes (87,6%). En ninguno de estos líquidos aparecía la isoenzima de origen nervioso de la acetilcolinesterasa, lo que descartaba por tanto la presencia de un feto con un defecto del tubo neural. No obstante, se consideró a este grupo de mujeres como gestantes de alto riesgo.

En 49 embarazadas (12,4%) se obtuvieron valores elevados de α -fetoproteína en líquido amniótico ($>2,5$ múltiplos de la mediana) y en 37 de estos casos (75,5%) se observó la presencia de la acetilcolinesterasa específica, correspondiendo a 31 defectos del tubo neural y a 6 fetos con otro tipo de malformaciones severas (3 defectos de la pared abdominal y 3 fetos polimalformados).

Las embarazadas que portaban un feto con anencefalia y que habían sido diagnosticadas por ecografía, tras haber mostrado un valor elevado de α -fetoproteína sérica, obviaron la repetición de esta prueba y la amniocentesis.

La incidencia y prevalencia de este tipo de malformaciones se pueden observar en la figura 1. Aunque se ha descrito en las últimas dos décadas una disminución de la incidencia de los defectos del tubo neural en Gran Bretaña, en Asturias no se observó ningún cambio en los últimos 13 años. La incidencia media de estas malformaciones en nuestra región fue de 1,3 por 1.000 embarazos, alcanzando un máximo de 2,2 en 1998 y un mínimo de 0,6 en 1995 y 1997. Las variaciones en la aparición de los defectos del tubo neural también fueron observadas en otros países, pero no han sido coincidentes en el tiempo con las de nuestra región.

Tabla III. Sensibilidad y especificidad diagnóstica del programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica materna

	%
Sensibilidad	87,01
Especificidad	98,82
VPP¹	8,25
VPN²	99,98
Eficiencia	98,8

¹Valor predictivo positivo

²Valor predictivo negativo

Tabla IV. Resultados de las amniocentesis indicadas por el programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica materna (1988-1998)

Mujeres estudiadas	Amniocentesis realizadas	
63.163	395 (0,6%)	
	α -fetoproteína en líquido amniótico inferior o igual al valor discriminante	α -fetoproteína en líquido amniótico superior al valor discriminante
	346 (87,6%)	49 (12,4%)
Presencia de la isoenzima de origen nervioso de la acetilcolinesterasa	0	37 (75%)
Defectos del tubo neural	0	31 (83,8%)
Resultados		
Defectos de la pared abdominal	0	6 (16,2%)

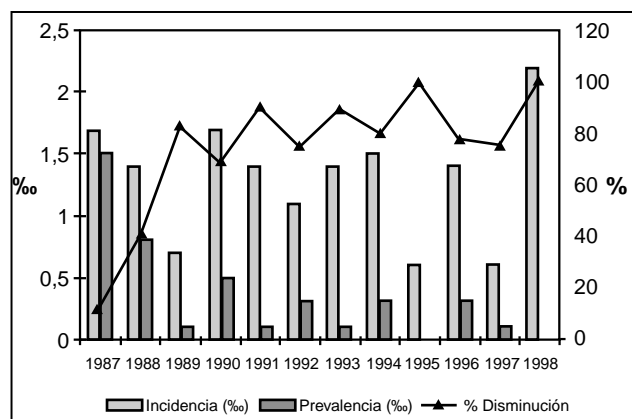


Figura 1. Incidencia y prevalencia de los defectos del tubo neural en Asturias (1987-1998)

El programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica ha tenido un gran impacto sobre la prevalencia de los defectos del tubo neural en Asturias, debido al aumento de las interrupciones voluntarias del embarazo, que ha conducido a reducir la prevalencia de estas malformaciones congénitas hasta un valor próximo a cero.

Se observó que la mayoría de las repeticiones realizadas se debían a valores comprendidos entre 2 y 2,5 múltiplos de la

Tabla V. Optimización del programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica materna, modificando el valor discriminante de 2,0 a 2,5 múltiplos de la mediana (1991-1998)

Valor discriminante	α -fetoproteína sérica superior al valor discriminante	Amniocentesis recomendadas por el programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica
2,0 Múltiplos de la mediana	2.187 (5%)	363 (0,8%)
2,5 Múltiplos de la mediana	815 (1,9%)	224 (0,5%)

Mujeres estudiadas: 43.780

mediana, así como a extracciones realizadas en la semana 14 de gestación. Tras realizar un estudio retrospectivo, a partir de 1997 se introdujeron varios cambios en el protocolo inicialmente establecido. Al aumentar el límite de decisión hasta 2,5 múltiplos de la mediana se conseguía disminuir el porcentaje de falsos positivos de α -fetoproteína sérica (primera determinación) del 5 al 1,9% y el de amniocentesis del 0,8 al 0,5% sin que se viese afectada la sensibilidad (tabla V).

Por otra parte, el aceptar las muestras de sangre extraídas en la semana 14 de gestación, permitía reducir un 21% las solicitudes de repetición de la prueba.

Discusión

Los resultados de este estudio prospectivo muestran la influencia que ha tenido el programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica en la disminución de la prevalencia de los defectos del tubo neural en Asturias, así como en el conocimiento de la incidencia de este tipo de malformaciones en nuestra región.

Se ha conseguido convencer a todos los profesionales implicados en el control y cuidado del embarazo de la eficacia de este programa de detección precoz, y una prueba evidente es la alta participación de gestantes en el mismo.

Un punto a destacar es el cambio significativo que ha experimentado, a lo largo de estos años, la distribución de edades de la población de embarazadas en Asturias, con un aumento del 50% en el número de embarazos en mujeres mayores de 30 años y una disminución del mismo orden en menores de 25 años.

El 90% de las embarazadas asturianas participaron en el programa de diagnóstico precoz de defectos del tubo neural, el 80% a través del cribado sérico y un 10% (en su mayoría mujeres cuya edad era >35 años) únicamente por determinación de α -fetoproteína en líquido amniótico.

Aunque el porcentaje de gestantes en las que se obtuvo un valor elevado de α -fetoproteína sérica en la primera determinación es similar al descrito por Cuckle *et al* en 1985 (15), esta cifra podría llegar a reducirse teniendo en cuenta que un 24% no llegó a necesitar una segunda determinación después de haber realizado una ecografía. Por tanto, lo aconsejable es que todas las gestantes cuenten con una ecografía antes de participar en el programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica. De esta forma se conocería con exactitud la edad gestacional, los embarazos múltiples y se podrían diagnosticar precozmente las malformaciones groseras, como las anencefalias.

Discutidas estas propuestas con obstetras y médicos generales que controlan embarazos, se ha conseguido que actualmente el 90% de las gestantes que participan en el programa tengan una ecografía previa.

En los últimos años se ha debatido el papel que juega la ecografía en este tipo de programas. La pregunta de si una ecografía exhaustiva podría obviar una amniocentesis, no tiene una respuesta única. Drugan *et al* (16) y Richard *et al* (17) diagnosticaron un 80% de los defectos del tubo neural en un grupo de gestantes de riesgo con valores elevados de α -fetoproteína sérica. Aun así, recomendaron que se realizase una amniocentesis incluso cuando la ecografía era normal. Thiagarajah *et al* en 1990 (18), Watson *et al* en 1991 (19) y Glasier *et al* en 1990 (20) consideraron que los signos craneales observados en fetos con espina bífida eran muy fiables para el diagnóstico de esta malformación. Robinson *et al* en 1989 (21) describieron un falso positivo de α -fetoproteína en líquido amniótico con una ecografía normal.

El mayor poder resolutivo de la ecografía, así como una mayor experiencia de los ecografistas han permitido que en muchos hospitales comenzasen a aconsejar ecografías dirigidas, en vez de amniocentesis, a embarazadas con valores elevados de α -fetoproteína sérica.

Nuestra experiencia al respecto no ha sido tan optimista ya que los porcentajes de detección de defectos del tubo neural por ecografía fueron 90% para anencefalias y 40% para espinas bífidas, en aquellas gestantes que tenían una o dos determinaciones elevadas de α -fetoproteína sérica. Estos porcentajes fueron incluso más bajos en las gestantes que no habían participado en el programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica, 55,5% para anencefalias y 22,2% para espina bífida.

Estos resultados podrían estar justificados porque: a) la mayoría de las espinas bífidas no tenían protrusión, y b) posiblemente los ecografistas no tenían demasiada experiencia en el diagnóstico de este tipo de malformaciones en los primeros años del programa.

En el programa regional de detección precoz con α -fetoproteína sérica se ha recomendado la práctica de una amniocentesis en aquellas embarazadas con dos determinaciones elevadas de α -fetoproteína sérica, aunque tuviesen un estudio ecográfico normal, basándonos en las razones descritas anteriormente. La sensibilidad diagnóstica en los primeros años de desarrollo del programa era baja comparada con la descrita por otros grupos, por lo que se realizaron una serie de cambios que permitieron posteriormente obtener una sensibilidad diagnóstica incluso más elevada que la descrita en la bibliografía. Se redujo el porcentaje de gestantes con un valor elevado de α -fetoproteína sérica en primera determinación de 4,0 a 1,9% y el número de amniocentesis de 0,6 a 0,4%. Con esta optimización se consiguió una sensibilidad para el programa de detección precoz con α -fetoproteína sérica, del 93,7% y 82,7% para anencefalia y espina bífida respectivamente, y una especificidad del 99,0% para ambas.

Se comprobó que si todas las embarazadas que participaron en la semana 14 de gestación hubiesen sido aceptadas, se ha-

bría reducido un 21% el número de repeticiones, sin que esa decisión repercutiese en falsos negativos.

Además, la aceptación de estas muestras permite ampliar el período de tiempo disponible para obtener un diagnóstico definitivo. En resumen, para que un programa de estas características tenga éxito, es importante no sólo que el laboratorio sea fiable desde el punto de vista analítico, sino también que se lleve a cabo por un equipo multidisciplinar de profesionales y que se haga extensivo a la práctica totalidad de la población, para poder reducir al máximo la prevalencia de estas malformaciones.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a Celina García y Elena García por su ayuda técnica y a los ecografistas, Drs. García Sáez, Martínez, y Pérez por su ayuda en las ecografías y en la realización de amniocentesis.

Correspondencia:
Francisco V. Alvarez
Servicio de Bioquímica
Hospital Central de Asturias
C/ Celestino Villamil, s/n
33006 Oviedo
e-mail: falvarez@arrakis.es

Bibliografía

1. Brock DJH, Sutcliffe RG. Alphafetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 1972; 2: 197-9.
2. Brock DJH, Bolton AE, Monogham JM. Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alphafetoprotein measurement. *Lancet* 1973; 2: 923-4.
3. Leek AE, Ruoss CF, Kitan MJ, Chard T. Raised alphafetoprotein in maternal serum with anencephalic pregnancy. *Lancet* 1973; 2: 385.
4. U.K. Collaborative study on alphafetoprotein in relation to neural tube defects. *Lancet* 1977; 1: 1323-32.
5. Furhman W, Weitzel H. Maternal serum alphafetoprotein screening for neural tube defects. Report of a combined study in Germany and short overview on screening in populations with low birth prevalence of neural tube defects. *Hum Genet* 1985; 69: 47-61.
6. Burton BK, Sowers SG, Nelson LH. Maternal serum alphafetoprotein screening in North Carolina: experience with more than 12.000 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 439-44.
7. Milunsky A, Alpert E, Kitzmiller JL. Prenatal diagnosis of neural tube defects. Part VIII. The importance of serum alphafetoprotein screening in diabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 1030-2.
8. Macri JN, Weiss RR. Prenatal serum alphafetoprotein screening for neural tube defects. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 633-9.
9. Nicolaidis KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet* 1986; 2: 72-4.
10. Vintzileos AM, Cande VA, Fisher AJ, Smulian JC, Day-Salvatore D, Beazoglou et al. Cost-benefit analysis of targeted ultrasonography for prenatal detection of spina bifida in patients with an elevated concentration of second trimester maternal serum alphafetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1227-33.
11. Miller CE. Elevated maternal serum AFP and normal ultrasound. What next?. *Seminars in Ultrasound* 1993; 14: 31-9.
12. Burton BK. Outcome of pregnancy in patients with unexplained elevated or low levels of maternal serum alphafetoprotein. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 709-13.
13. Cándenas M, Villa R, Fernández-Collar R, Moína MJ, Pintado S, García Saez F et al. Maternal serum alphafetoprotein screening for neural tube defects. Report of a program with more than 30000 screened pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 266-9.
14. Chubb JB, Smith AD. Isoenzymes of soluble and membrane bound acetylcholinesterase in bovine splanchnic nerve and adrenal medulla. *Proc R Soc London Sev* 1975; 191: 245-61.
15. Cuckle HS, Wald NJ, Cuckle PM. Prenatal saeening and diagnosis of neural tube defects in England and Wales in 1985. *Prenat Diagn* 1989; 9: 393-40.
16. Drugan A, Zador IE, Syner FN, Sokd RJ, Sacks AJ, Evans MI. A normal ultrasound does not obviate the need for amniocentesis in patients with elevated serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 627-30.
17. Richards DS, Seeds JW, Katz VL, Lingley LH, Albright SG, Cefalo RC. Elevated maternal serum alphafetoprotein with normal ultrasound: is amniocentesis always appropriate?. A review of 26069 screened patients. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 203-7.
18. Thiagarajah S, Henke J, Hogge WA, Abbit PL, Breeden N, Fergusson JE. Early diagnosis of spina bifida: the value of cranial ultrasound markers. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 54-7.
19. Watson WJ, Chescheir N, Katz V, Seeds J. The role of ultrasound in evaluation of patients with elevated maternal serum alphafetoprotein. A review. *Obstet Gynecol*. 1991; 78: 123-8.
20. Glasier ChM, Chadduck VM, Leithiser RE. Screening spinal ultrasound in newborns with neural tube defects. *J Ultrasound Med*. 1990; 339-43.
21. Robinson L, Grau P, Crandall B F. Pregnancy outcomes after increasing maternal serum alphafetoprotein levels. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 17.