

ANÁLISIS COMPARATIVO DE MÉTODOS ESTADÍSTICOS PARA LA PREDICCIÓN DEL RIESGO DE SÍNDROME DE DOWN

Mayrim Vega Hernández¹, Centro de Neurociencias, Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC)
Vivian Sistachs Vega, Facultad de Matemática y Computación, Universidad de La Habana
Niurka Carlos Pías, Centro de Inmunoensayo

RESUMEN

El descubrimiento de la asociación entre el Síndrome de Down (SD) y los bajos niveles de concentración de alfa-fetoproteína (AFP) en suero materno (Merkatz *et al.*, 1984), así como la argumentación de Bogart, en 1987, de que los elevados niveles de Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) en suero materno son aún más efectivos para detectar la cromosomopatía; conllevaron al estudio y la formulación de diversos métodos para predecir la existencia de un feto con trisomía 21 (T21). A partir de este momento se combinaron las concentraciones de AFP y HCG para mejorar los pronósticos y se agregó el factor de riesgo que constituye la edad de la embarazada; delimitándose así tres de los elementos que suelen ser utilizados para detectar tempranamente esta cromosomopatía. En este artículo realizaremos una comparación de los resultados obtenidos a través de tres métodos estadísticos (Método de Crossley, Regresión Logística y Análisis discriminante Logístico) teniendo en cuenta una muestra de 25660 embarazadas, donde sólo 25 resultaron ser portadoras de fetos con Síndrome de Down. Resaltaremos el método de Regresión Logística por su 88%, por ciento de detección del Síndrome y su sencilla implementación.

ABSTRACT

The discovery of an association between Down's syndrome (SD) pregnancies and lower levels of maternal serum of alfa_fetoproteína (AFP), (Merkatz *et al.*, 1984), and later, in 1987 when Bogart has shown that elevated maternal serum human chorionic gonadotrophin (HCG) levels are more effective than low AFP levels for the detection of Down's syndrome. Carry out to a different method was study and formulated to predict the Down's syndrome. At that time the AFP and HCG results were combined with maternal age. These are three elements usually analyzed by a great number of authors to detecting early this chromosome abnormality. In this paper we will show the results of three statistical methods (Crossley's method, Logistic Regression and Logistic Discriminant Analysis). We have a sample of 25 Down's syndrome and 25635 controls. We will show the superiority of the Logistic Regression method with a higher detection rate (88%), as well as to their simple implementation.

Key words: Down Syndrome, Maternal age, Human chorionic gonadotrophin (HCG), Alpha-fetoprotein (AFP), Logistic Regression and Discriminant Analysis.

MSC: 62P10

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down debe su nombre justamente al médico inglés John Langdon Down quien en 1866 lo describió clínicamente, basándose en las características del rostro de sus aquejados (ojos rasgados hacia arriba, orejas, nariz y boca pequeñas y lengua grande) (Down, J. L. H., 1866). Les llamó mongólicos, ya que sus rasgos físicos eran parecidos a las personas de esta raza. No fue hasta 1975 que se dejó de utilizar este término, al ser considerado despectivo respecto a los mongoles auténticos (Rogers y Coleman, 1994). En 1959 los investigadores franceses Lejeune, Gautier y Tupin descubrieron que las células del cuerpo de los pacientes Down contienen 47 cromosomas en lugar de 46 (Lejeune, J.; Gutier, M.; Tupin, R., 1959). Posteriormente se detectó que existen tres tipos de anomalías cromosómicas de este síndrome: *Trisomía 21 Libre Completa* (sufrida por el 95 % de los casos y debida a la "no disyunción" que ocurre en la meiosis de las células germinales); *Trisomía 21 de Traslocaciones* (la padecen el 3% de los casos y se debe a que una parte del cromosoma 21 esta pegado a alguna otra pareja de cromosomas, usualmente el número 14, 21 o 22); *Trisomía 21 Libre en forma de Mosaico* (la cual es padecida por el 2% de los casos y basada en que solo una parte de las células de los enfermos contienen 47 cromosomas y el resto de las células son normales). (Epstein, C.J., 1989).

¹E-mail: *vivian@matcom.uh.cu

¿Cuál es la causa del Síndrome de Down? Es una interrogante a la que aún no se le ha podido dar una respuesta biológicamente convincente, aunque se han llevado a cabo varias investigaciones al respecto (Antonarakis *et al.*, 1991, 1992; Antonarakis, 1993; Sherman *et al.*, 1991,1992; Korenberg, J. *et al.*, 1990). Hasta el momento el desarrollo científico sólo nos permite realizar un diagnóstico prenatal de este síndrome, basado esencialmente en la fusión de varios métodos como son:

- La amniocentesis, la cual es orientada actualmente en el mundo a la mayor parte de las mujeres de 35 años en adelante, entre las 16 y 18 semanas de gestación. Durante este examen se extrae y se analiza un componente del líquido amniótico, dado que este contiene células fetales que pueden ser cultivadas y examinadas en la investigación de anomalías cromosómicas. Esta prueba se efectúa anestesiando una pequeña zona de la piel en la parte inferior del abdomen y extrayendo el líquido amniótico con una jeringa, del mismo modo se toma una muestra de sangre. El riesgo de aborto después de la amniocentesis es de aproximadamente el uno por ciento.
- Otras pruebas bioquímicas se basan en la demostración de que al feto con síndrome de Down, son asociadas concentraciones características, en el organismo materno, de alfa-fetoproteína y una elevada concentración de gonadotropina coriónica humana, con estos datos y la edad materna se puede revelar el factor de riesgo.

Con el propósito de determinar la presencia de T21, con mayor exactitud que hasta el momento, utilizando marcadores bioquímicos, nos trazamos como objetivo el estudio del Método de Crossley (epígrafe 3.1), el que se aplica usualmente en nuestro país, y el análisis de métodos alternativos como la Regresión Logística (epígrafe 3.2) y el Análisis Discriminante (epígrafe 3.3), que nos permitan el pronóstico del Síndrome de Down; además se realizó, en el epígrafe 4, una comparación entre los pronósticos obtenidos por los diferentes métodos.

2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Nuestro universo de estudio está constituido por madres portadoras de fetos definidos cromosómicamente Down (Casos) y madres portadoras de fetos normales (Controles), ambas muestras tomadas de un pesquijaje de 25 660 mujeres cubanas, realizado en un municipio de cada una de las provincias de: Pinar del Río, Ciudad de La Habana, Cienfuegos, Villa Clara y Sancti Spiritus, durante el periodo de tiempo que media entre enero de 1998 y diciembre del 2000, teniendo en cuenta que en el momento del análisis las embarazadas se encontraban entre las 15 y las 19 semanas de gestación según el examen médico y los datos referidos por la paciente.

En el proceso de recolección de datos se tuvieron en cuenta 17 variables, de las cuales solo hemos tomado en consideración las 3 que han mostrado una correlación significativa (5%) con respecto a la variable binaria (Down) que divide la población en dos grupos, el grupo de fetos que se les detectó la cromosomopatía tras el análisis del ADN (Down = 1) y el definido cromosómicamente normal (Down = 0). Las tres variables escogidas finalmente fueron Edad Materna (Edad_Mat) con una correlación de 0.31 y $p = 0.03$, Concentración de alfa-fetoproteína en suero materno (Conc_AFP) con una correlación de - 0.48 y $p = 0.0001$ y Concentración de Gonadotropina Coriónica Humana en suero materno (Conc_HCG) con una correlación de 0.4 y $p = 0.004$.

En este pesquijaje fueron diagnosticados cromosómicamente como SD 25 fetos. La incidencia global del pesquijaje fue 1/1026 (0.97×1000 en el primer trimestre del embarazo²), como se observa en el Tabla 1 donde se dan las incidencias anuales y en la Tabla 2 donde mostramos las incidencias en función de los rangos de edades maternas.

El promedio de edad en las madres (Edad_Mat) de niños con SD fue 29,96 años, con rangos de 18 a 40 años y una mediana de 31. En la Figura 1 se observa que en la distribución de los casos por edad materna, casi todos se encuentran entre las edades menores a 35 años, un total de 19 (76%), con un pequeño pico temprano que se convierte en meseta y llega alcanzar el 32% (8) de los casos en el rango de edades maternas entre 20 y 29 años, seguido de un segundo pico con 8 (32%) casos entre 30 y 34 años. Además se muestra que la curva de los embarazos de fetos con SD supera ligeramente la de los embarazos de fetos No Down en el rango de edades maternas entre 15 y 19 años con un 12% (3) de los casos Down

² Tomamos la incidencia en el primer trimestre pues se incluyen todos aquellos embarazos que fueron interrumpidos luego de la detección de la cromosomopatía, proceso que suele realizarse en este periodo de gestación.

contra un 11.29% (2 894) de los casos No Down. Posteriormente la vuelve a superar con mayor diferencia en los intervalos de edades maternas que superan los 30 años alcanzando el 56% (14) de los casos Down mientras que solo se encuentran en estos intervalos un 34.44% (7 802) de los casos No Down. Por su parte la curva que representa los embarazos de fetos normales supera a la de fetos Down cuando las edades maternas se encuentran entre 20 y 24 o entre 25 y 29 años, observándose en este último intervalo el pico de embarazos de fetos normales.

Tabla 1. Incidencia del Síndrome de Down en el pesquizaje, 1998-2000.

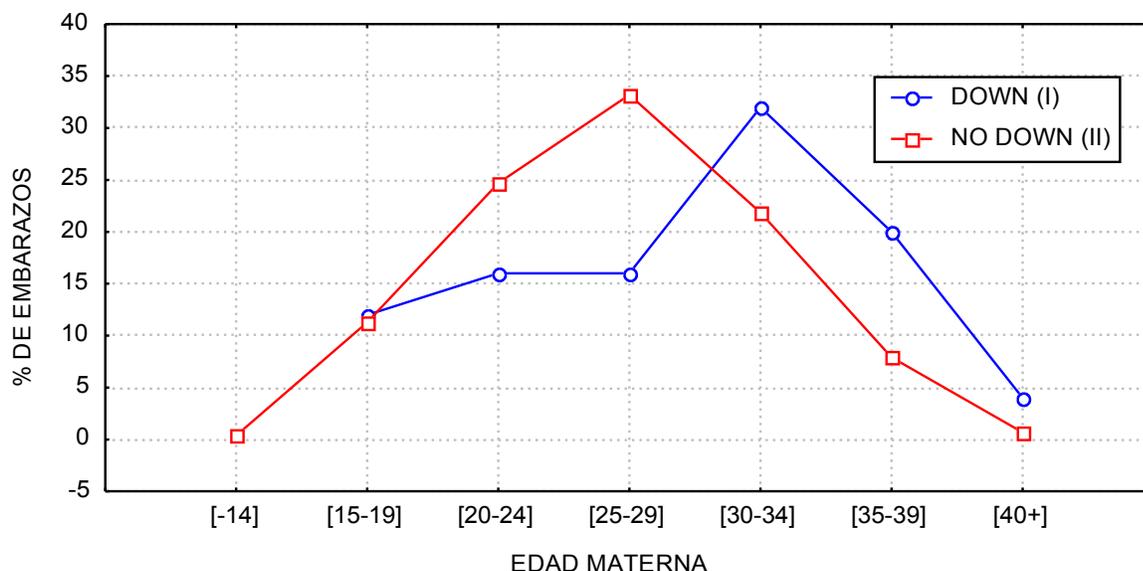
Año	Embarazos pesquisados	Casos Down	Incidencia x 1000 (1er trimestre)
1998	1 238	3	2.42
1999	13 635	15	1.10
2000	10 787	7	0.65
TOTAL	25 660	25	0.97

Tabla 2. Incidencia de las edades maternas del Síndrome de Down en el pesquizaje, 1998-2000.

Edades maternas	Embarazos pesquisados	Casos Down	Incidencia x 1000 (1er trimestre)
[15 - 19]	2897	3	1.04
[20 - 24]	6333	4	0.63
[25 - 29]	8516	4	0.47
[30 - 34]	5608	8	1.43
[35 - 39]	2030	5	2.46
[40+]	178	1	5.62

Figura 1. Porcentaje por edad materna de los embarazos pesquisados para los casos de Síndrome de Down y los controles (No Down).

Cuba, 1998-2000.

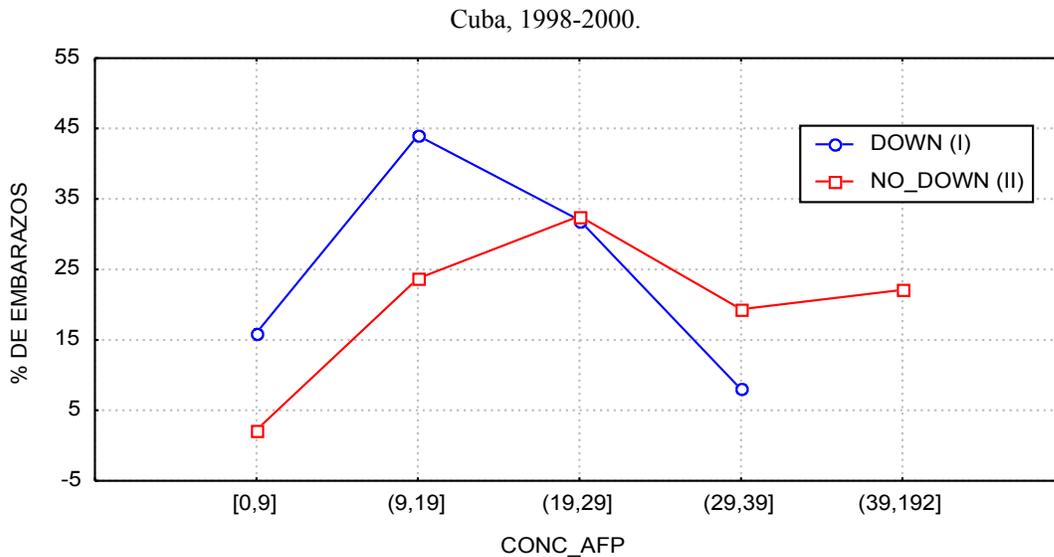


I. Se toma 100% los 25 casos Down pesquisados.

II. Se toma 100% los 25 635 casos No Down pesquisados.

El promedio de la concentración de AFP (CONC_AFP) para fetos con SD fue de 17.08 UI/mL, con rangos de 0.001 UI/mL a 31.9 UI/mL y una mediana de 17.1 UI/mL. En la Figura 2 se muestra que la curva de los embarazos de fetos con SD supera la de los embarazos de fetos No Down para concentraciones menores a 19 UI/mL con 15 (60%) casos Down contra 6 654 (25.96%) casos No Down.

Figura 2. Porcentaje por concentración de AFP de los embarazos pesquisados para los casos de Síndrome de Down y los controles (No Down).

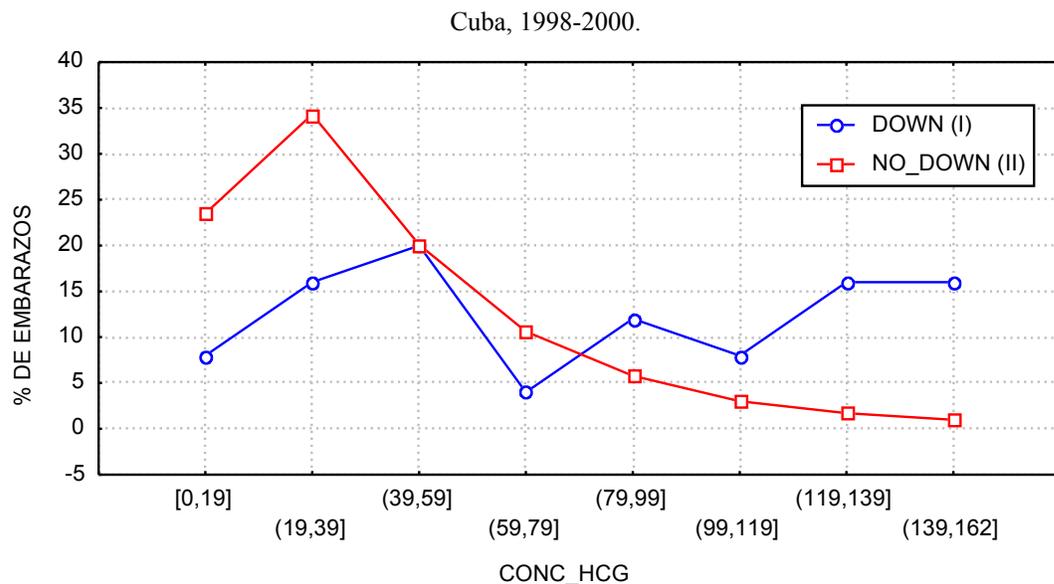


I. Se toma 100% los 25 casos Down pesquisados.

II. Se toma 100% los 25 635 casos No Down pesquisados.

El promedio de la concentración de HCG (CONC_HCG) para fetos con SD fue de 83.40 UI/mL, con rangos de 18,2 UI/mL a 161 UI/mL y una mediana de 79,9 UI/mL. En la Figura 3 se muestra que la curva de los embarazos de fetos con SD supera la de los embarazos de fetos No Down para concentraciones mayores a 79 UI/mL con 13 (52%) casos Down contra 2 956 (11.53%) casos No Down. Aunque el mayor pico de esta curva se observa para el rango de concentraciones mayores que 39 UI/mL y menores o iguales a 59 UI/mL con un 20% (5) de los casos.

Figura 3. Porcentaje por concentración de HCG de los embarazos pesquisados para los casos de Síndrome de Down y los controles (No Down).



I. Se toma 100% los 25 casos Down pesquisados.

II. Se toma 100% los 25 635 casos No Down pesquisados.

3. MÉTODOS DE PREDICCIÓN DEL SÍNDROME DE DOWN

3.1. Método de Crossley

El método que se utiliza en nuestro país, conocido como método de Crossley (Crossley *et al.*, 1991), consiste en la utilización de dos grandes tablas publicadas por Crossley (Crossley *et al.*, 1991) (Anexo 1). La primera de las cuales representa la razón de probabilidad calculada para los distintos niveles de concentración del múltiplo de la mediana de alfa-fetoproteína [AFP (MOM)] y del múltiplo de la mediana de la Gonadotropina Coriónica Humana [HCG (MOM)], teniendo en cuenta que esta prueba es realizada a mujeres embarazadas en el periodo que fluctúa entre las 15 y 20 semanas de gestación, aunque en nuestro pesquiasaje solo se encuentran entre las 15 y 19 semanas de gestación.

$$\text{AFP(MOM)} = \frac{\text{Concentración de AFP en suero materno}}{\text{Mediana de AFP para cada edad gestacional}} \quad (3.1.1a)$$

$$\text{HCG(MOM)} = \frac{\text{Concentración de HCG en suero materno}}{\text{Mediana de HCG para cada edad gestacional}} \quad (3.1.1b)$$

En el cuerpo de la tabla son representados los resultados obtenidos a partir de la fórmula:

$$\text{LR} = \left[\frac{\text{SD}_C^{\text{AFP}} \cdot \text{SD}_C^{\text{HCG}}}{\text{SD}_D^{\text{AFP}} \cdot \text{SD}_D^{\text{HCG}}} \right] \cdot \left[\frac{1 - (R_C^2)}{1 - (R_D^2)} \right]^{\frac{1}{2}} \cdot e^{\left[\frac{V_C - V_D}{2} \right]} \quad (3.1.2)$$

la cual a su vez depende de:

$$V_C = \frac{(Z_C^{\text{AFP}})^2 - 2R_C Z_C^{\text{AFP}} Z_C^{\text{HCG}} + (Z_C^{\text{HCG}})^2}{1 - (R_C^2)} \quad V_D = \frac{(Z_D^{\text{AFP}})^2 - 2R_D Z_D^{\text{AFP}} Z_D^{\text{HCG}} + (Z_D^{\text{HCG}})^2}{1 - (R_D^2)}$$

$$Z_C^{\text{AFP}} = \frac{|\log_{10}(x) - M_C^{\text{AFP}}|}{\text{SD}_C^{\text{AFP}}}$$

$$Z_D^{\text{AFP}} = \frac{|\log_{10}(x) - M_D^{\text{AFP}}|}{\text{SD}_D^{\text{AFP}}}$$

$$Z_C^{\text{HCG}} = \frac{|\log_{10}(y) - M_C^{\text{HCG}}|}{\text{SD}_C^{\text{HCG}}}$$

$$Z_D^{\text{HCG}} = \frac{|\log_{10}(y) - M_D^{\text{HCG}}|}{\text{SD}_D^{\text{HCG}}}$$

Donde:

$M_C^{\text{AFP}} (M_D^{\text{AFP}})$ → Media de la distribución del control (de los casos) para la concentración de alfa-fetoproteína.

$\text{SD}_C^{\text{AFP}} (\text{SD}_D^{\text{AFP}})$ → Desviación Estándar de la distribución del control (de los casos) para la concentración de alfa-fetoproteína.

$M_C^{\text{HCG}} (M_D^{\text{HCG}})$ → Media de la distribución del control (de los casos) para la concentración Gonadotropina Coriónica Humana.

$\text{SD}_C^{\text{HCG}} (\text{SD}_D^{\text{HCG}})$ → Desviación Estándar de la distribución del control (de los casos) para concentración de Gonadotropina Coriónica Humana.

$R_C (R_D)$ → Coeficiente de correlación entre AFP Y HCG en los controles (en los casos).

x → Concentración AFP.

y → Concentración HCG.

La segunda tabla representa todas las posibles combinaciones entre la razón de probabilidad analizada en la tabla anterior y la edad materna, la cual contiene en su interior el riesgo de padecer la cromosomopatía, calculado a partir de una muestra inicial (Crossley *et al.*, 1991).

El proceso de esta prueba, se reduce en primera instancia al cálculo de MoM de AFP y MoM de HCG a partir del análisis del suero materno. Posteriormente se realiza la búsqueda, en la primera tabla (Anexo 2.1), de la razón de probabilidad; para luego teniendo este dato y la edad materna pasar a la búsqueda, en la segunda tabla (Anexo 2.2), del valor de riesgo de Síndrome de Down. Si este es menor que el punto de corte, en nuestro caso 200, entonces se determina que la madre analizada es portadora de un feto con riesgos de padecer dicha cromosomopatía, concluyendo así el proceso de predicción que nos brinda este método.

Para nuestra sub-muestra se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 3. Tabla de contingencia de las predicciones por el método de Crossley.

Observado	Predicho		Total por columna	Por ciento correcto
	No Down	Down		
No Down	23	2	25	92.0
Down	12	13	25	52.0
Total por fila	35	15	50	72.0

En la Tabla 3 se observa que el por ciento de predicción es bajo aunque la relación existente entre los resultados observados y los predichos que fueron testados a través del test exacto de Fisher (Altman, DG., 1991; Armitage P, Berry G., 1999.) resultó significativa ($p = 0.0007 < 0.05$)

3.2. Método de Regresión Logística

La regresión logística tuvo sus orígenes en la década del 60 y desde entonces muchos especialistas han trabajado en este tipo de regresión y la han convertido en una herramienta de análisis universal, para el caso en que la variable respuesta es binaria o dicotómica y las covariables son de cualquier naturaleza (Silva, L. C., 1994 y Hosmer, D. W. & Lemeshow, S., 1989), si se tiene en cuenta que el objetivo principal de esta regresión es realizar o encontrar el mejor ajuste, con el menor número de parámetros posibles y que al mismo tiempo el modelo sea biológicamente razonable para describir la relación entre la variable respuesta y un conjunto de covariables.

En muchas ocasiones resulta necesario trabajar con variables respuesta de naturaleza binaria o dicotómica, donde los resultados de evaluar las observaciones se representan en cada sujeto por 1 si hay un éxito y por 0 si hay un fracaso en la ocurrencia del suceso que se mide.

Para este tipo de variable respuesta generalmente se utiliza el Modelo Logístico (Hosmer, D. W. and Lemeshow, S. 1989): $Y = \pi(X) + e$, donde $\pi(X) = E(X/Y) = \frac{\exp(\alpha + \beta X)}{1 + \exp(\alpha + \beta X)}$ es la función más utilizada cuando se trabaja con la Regresión Logística y tiene la forma de una S estilizada (Agresti, A., 1996).

La forma más general del modelo, o sea aquella en la que aparece una colección de k covariables $X = (X_1, X_2, \dots, X_k)$ (Hosmer, D. W. & Lemeshow, S., 1989; Agresti, A., 1996) se plantea teniendo en cuenta la expresión:

$$\pi(X) = \frac{\exp(\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}{1 + \exp(\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}$$

donde $\pi(X)$ denota la probabilidad condicional de que el suceso esté presente.

En la mayoría de las aplicaciones concretas del modelo logístico se trabaja con una simple transformación de este, convirtiéndolo en una función lineal de X , que viene dada por:

$$g(X) = \ln \frac{\pi(X)}{1 - \pi(X)} = \ln e^{\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k} = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k$$

y es conocida como función LOGIT. Su importancia está basada en sus características: es una función lineal en los parámetros, continua y sus valores se encuentran sobre toda la recta numérica, o sea $-\infty < g(X) < +\infty$.

Para encontrar el ajuste de nuestra ecuación se utilizó el software estadístico SPSS y durante la investigación resultó conveniente no utilizar directamente la covariable Conc_HCG, si no una categorización de esta, debido a que la diversidad de valores tomados por la misma (de 2.9 a 161 UI/mL), suele desvirtuar la relación real existente entre los altos niveles de concentración de HCG en suero materno y la presencia de un feto con Síndrome de Down. Se realizó la categorización partiendo del Diagrama de Caja correspondiente

y creando con posterioridad las dos variables dummy asociadas a estas categorías, las cuales se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Construcción de las variables Dummy para la concentración de HCG.

Categorías	Total por columna	Rango		
	No Down	Conc_HCG	HCG_D1	HC_GD2
1 ^{era}	[mínimo, 1er cuartil]	[2.9, 19.8]	0	0
2 ^{da}	(1er cuartil, 3er cuartil]	(19.8, 55.5]	1	0
3 ^{ra}	(3er cuartil, máximo]	(55.5, 161]	0	1

Al ajustar la Regresión Logística a una muestra de 25 Down y 25 no Down escogidos, estos últimos aleatoriamente de la muestra de 25635 pesquisada, obtuvimos, como se puede observar en la Tabla 5, que tres de las covariables que intervienen en el estudio resultaron significativas para el modelo a un nivel de significación fijado $\alpha = 0.1$.

Tabla 5. Salida del sistema SPSS versión 10.0.

		Variables in the Equation					
		B	S.E	Wald	d.f.	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^{era}	EDAD_MAT	.068	.039	3.051	1	.081	1.070
	CONC_AFP	-.131	.044	8.989	1	.003	.878
	HCG_D1	1.183	.914	1.673	1	.196	3.263
	HCG_D2	2.117	1.141	3.443	1	.064	8.304

a. Variable(s) entered on step 1: EDAD_MAT, CONC_AFP, HCG_D1, HCG_D2

Si seguimos lo propuesto por Silva (Silva, L. C., 1994) de reducir el número de variables dummies y las definimos como se observa en la Tabla 6.

Tabla 6. Construcción de la nueva variable Dummy para la concentración de HCG.

Categorías	Rango	
	Conc_HCG	HCG_Dummy
1 ^{era} [mínimo, 3 ^{er} cuartil]	[2.9, 55.5]	0
2 ^{da} (3er cuartil, máximo]	(55.5, 161]	1

Al ajustar nuevamente la Regresión Logística a nuestra muestra de 25 Down y 25 no Down. Obtuvimos, como se puede observar en la Tabla 7, que solamente resultó significativa para el modelo la covariable

concentración de alfa-fetoproteína (Conc_AFP), a un nivel de significación fijado $\alpha = 0.05$, lo cual se puede comprobar a través de la prueba de Wald. Además debemos resaltar que esta covariable resulta un factor de protección mientras que, las restantes constituyen factores de riesgo para la presencia de la cromosomopatía.

Tabla 7. Salida del sistema SPSS versión 10.0.

		Variables in the Equation					
		B	S.E	Wald	d.f.	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^{era}	EDAD_MAT	.0731	.0588	3.1479	1	.0935	1.0759
	CONC_AFP	-.1461	.0536	7.4212	1	.0064	.8641
	HCG_DUMMY	.3388	.7457	3.3065	1	.0830	1.4033

a. Variable(s) entered on step 1: EDAD_MAT, CONC_AFP, HCG_DUMMY

Al analizar la prueba de Hosmer and Lemeshow observamos que se evidencia que los datos se ajustan al modelo supuesto con $\chi^2 = 5.4616$ y un nivel de significación de 0.7073, por lo que hemos llegado al modelo adecuado para el problema.

Realizando además el análisis del comportamiento de los odds ratio (última columna en la Tabla 7) llegamos a la conclusión de que existe asociación entre cada una de estas covariable y la aparición del Síndrome de Down, pero resulta mucho más probable la existencia de un feto con la cromosomopatía al encontrarse altas concentraciones de HCG en suero materno.

Tabla 8. Tabla de contingencia de las predicciones por el método de Regresión Logística.

Observado	Predicho		Total por columna	Por ciento correcto
	No Down	Down		
No Down	19	6	25	76.0
Down	3	22	25	88.0
TOTAL por fila	22	28	50	82.0

Como se observa el por ciento de predicción es bajo aunque la prueba exacta de Fisher de relación entre lo observado y lo predicho resultó significativa ($p << 0.05$)

3.3. Análisis discriminante logístico

Las primeras ideas del análisis discriminante surgieron en la cuarta década del siglo XX, debido a algunas investigaciones biológicas y antropométricas. Mahalanobis y R. A. Fisher fueron los principales fundadores, en la década del 30, de esta técnica multivariada poseedora de gran importancia práctica, la cual tiene como objetivo la clasificación de objetos o individuos en determinadas clases o poblaciones, basándose en la observación de diferentes características de los mismos. (Linares et al., 1986 y Mardia et al., 1979)

El método de discriminación logística fue introducido en los años 60 por Cox y Kerridge, los cuales sugirieron la modelación de las probabilidades a posteriori por la distribución logística. El modelo asume que las probabilidades a posteriori tienen la expresión siguiente:

$$P(C_1 / X) = e^{((1,X)\beta)} P(C_2 / X) \quad \text{con} \quad P(C_2 / X) = \frac{1}{1 + e^{((1,X)\beta)}}$$

donde: $\beta' = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p)$ se denomina vector de regresión logístico.

Considerando la regla de clasificación (X clasifica en C_1 si: $P(C_1 / X) \geq P(C_2 / X)$) y aplicando logaritmo se obtiene la siguiente función discriminante: $\beta' \tilde{X}$ donde $\tilde{X} = (1, X)$ y $\beta' = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p)$.

Entonces la regla de clasificación (X clasifica en C_1 si: $\frac{P(X/C_1)}{P(X/C_2)} \geq \frac{P(C_2)}{P(C_1)}$) queda:

$$X \text{ clasifica en } C_1 \text{ si: } \beta' \tilde{X} > 0 \quad X \text{ clasifica en } C_2 \text{ si: } \beta' \tilde{X} \leq 0.$$

Como se puede apreciar la regla definida anteriormente constituye una regla lineal que depende del parámetro desconocido β , por lo que se debe estimar este. Existen varios criterios de obtención de los estimadores ($\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$). En este trabajo se utiliza el principio de máxima verosimilitud.

Al realizar el análisis de este método, a través del software CSS², para nuestro problema particular resultó conveniente, al igual que en Regresión Logística, no utilizar directamente la covariable Conc_HCG, si no una categorización de esta, por lo que empleamos justamente la citada para el método de regresión (Tabla 6).

Al ajustar la función discriminante a una muestra de 25 Down y 50 No Down, escogidos estos últimos aleatoriamente de la muestra de 25 635 pesquisada. Obtuvimos, como se puede observar en la Tabla 9, que las tres covariables que intervienen en el estudio resultaron significativas para el modelo a un nivel de significación fijado $\alpha = 0.1$. Por otra parte podemos destacar que la variable Conc_AFP resulta ser un factor de protección mientras que, las covariables Edad_Mat y Conc_HCG resultan ser factores de riesgo respecto a la existencia de la cromosomopatía en el feto.

Tabla 9. Salida del sistema CSS versión 3.0.

CSS	Parámetros estimados			
	Const. β_0	Edad_Mat	Conc_AFP	HCG_DUMMY
Estimación	- 1.30837	0.069713	- 0.10577	2.462721
Error standar	1.41416	0.041269	0.04168	0.945179
t(70)	- 0.92519	1.689246	- 2.53755	2.605560
Nivel. Signific.	0.35805	0.095622	0.01339	0.011197

Si analizamos la prueba Chi-cuadrado ($\chi^2_4 = 9.77$ y $p = 0.012$) podemos afirmar que los datos se ajustan al modelo supuesto.

Tabla 10. Tabla de contingencia de las predicciones por el método de análisis discriminante.

Observado	Predicho		Total por columna	Por ciento correcto
	No Down	Down		
No Down	20	5	25	80.0
Down	8	17	25	68.0
Total por fila	28	22	50	74.0

Como se observa el por ciento de predicción es bajo aunque la prueba exacta de Fisher de relación entre lo observado y lo predicho resultó significativa ($p = 0.0007 < 0.05$)

4. DISCUSIÓN

En este trabajo podemos observar, que para nuestra muestra se evidencia, un aumento del número de casos de SD a medida que aumenta la edad materna aunque en la Figura 1 se muestra que una gran proporción de casos, está en los primeros rangos de edad materna, con sólo 24% en las madres con edades por encima de 35 años. Por otra parte podemos plantear que la meseta inicial entre 20 y 29 años de edad materna se da por un mayor número de nacimientos y como lo muestra la Tabla 2 no por una mayor incidencia (1/1 856), mientras que el segundo pico con 32% no es por un mayor número de nacimientos, sino por una incidencia más alta (1/701). El promedio de edad materna de 29,96 es superior en las madres de niños con SD, que en el resto de la población pesquisada con 26,6 años; pero este promedio es relativamente inferior a los datos de 33.7 reportados por Collman (Collman *et al.*, 1962), y a los de 36.6 años citados por Penrose (Collman *et al.*, 1962).

² Único software, de los que poseíamos en esos momentos, que incluía este tipo de análisis discriminante, también puede utilizarse el SAS.

Se muestra, a su vez, una coincidencia con los resultados reportados en otros estudios (Norgaard Pedersen *et al.*, 1990; Crossley *et al.*, 1991) con respecto a la existencia de bajos valores de concentración de AFP y elevados valores de concentración de HCG en el suero de las madres portadoras de fetos con SD.

Por otra parte hemos realizado predicciones de la cromosomopatía a través de distintos métodos, de las cuales podemos resumir que:

- El Método de Crossley basado en las tablas del anexo 1 solamente detectó el 52% de los fetos, de nuestra muestra. Estos resultados pueden estar influenciados por la dificultad que significa para nuestra población obtener el dato exacto de las semanas de embarazo que se tiene en el momento de la prueba de sangre, puesto que no se define a través de ultrasonido, sino únicamente mediante el cálculo a partir de la fecha de última menstruación y/o del criterio del ginecólogo que lleva el embarazo. Esto nos lleva a concluir que sería muy recomendable la utilización de otro(s) método(s) que nos permita mayor precisión en la estimación y de ser posible, no requiera de la información sobre las semanas de gestación, como covariable.
- El método de Análisis Discriminante, el cual nos brinda la posibilidad de una predicción más sencilla que la del Método de Crossley y presenta un 68% de detección de los fetos afectados por el Síndrome de Down, así como con un 15% de falsos positivos; además no requiere el número de semanas de gestación como dato. El modelo obtenido por este método, para nuestros datos, concuerda con lo referido desde el punto de vista médico, al mostrar que los elevados niveles de concentración de HCG están asociados a fetos con SD.

El Método de Regresión Logística, nos permite una predicción mucho más sencilla y precisa que el de Crossley; detectándose el 88% de los fetos afectados por el Síndrome de Down aunque con un por ciento más elevado de falsos positivos (24%). El modelo obtenido para nuestros datos por este método, tampoco incluye la covariable edad gestacional y muestra la concentración de AFP como factor de protección a la cromosomopatía, así como la relación que existe entre los altos niveles de HCG y la presencia de un feto con SD.

Teniendo en cuenta los por cientos de predicción correcta de los tres métodos y el tipo de implementación que estos requieren, recomendamos la utilización del método de Regresión Logística, ya que es el que mejor por ciento de aciertos refleja y cuya implementación resulta sumamente sencilla ya que entre otras cosas solo requiere de los valores de las concentraciones de AFP y HCG, así como la edad de la embarazada.

REFERENCIAS

- AGRESTI, A. (1996): **An introduction to categorical data analysis**. John Wiley and Son, New York.
- ALTMAN, D.G. (1991): **Practical statistics for medical research**. Chapman & Hall. London.
- ANTONARAKIS, S.E. (1993): "Human chromosome 21: genome mapping and exploration circa". **Trends Genet.** 9: 142-148.
- ANTONARAKIS, S.E. *et al.* (1991): "Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 using DNA polymorphism analysis". **New Eng. J. Med.** 324, 872-876.
- ANTONARAKIS, S.E. *et al.* (1992): "The meiotic stage of nondisjunction in trisomy 21: determination using DNA polymorphisms". **Am. J. Hum. Genet.** 59, 544-550.
- ARMITAGE, P. and G. BERRY (1999): **Estadística para la investigación biomedical**. Harcourt Brace. Barcelona.
- COLLMANN B.A. and A. STOLLER (1962): "A survey of mongoloid birth in Victoria, Australia, 1942-1957". **Am. J. Public Health.** 1942-1957.
- CROSSLEY, J.A.; D.A. AITKEN and J.M. CONNOR (1991): "Prenatal screening for chromosome abnormalities using maternal serum Chorionic Gonadotrophin, Alpha-fetoprotein, and age". **Prenat Diagn.** 11, 83-101.

- GROUP OF AUTHORS (1988): "Complete Statistical System (CSS) with data base management and graphics". **StatSoft**, Inc. United States of America.
- DOWN, J.L.H (1866): "Observations on an ethnic classification of idiots". **Clin. Lect. Rep.** 3., 259. London. Hosp.
- EPSTEIN, C.J. (1989): "Down syndrome, trisomy 21". In: Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., Valle, D. **Metabolic Basis of Inherited Disease**. 291-326. McGraw-Hill. . New York.
- HOSMER, D. W and S. LEMESHOW (1989): **Applied Logistic Regression**. John Wiley and Sons, Inc, New York.
- KORENBERG, J. **et al.** (1990) "Molecular definition of region of chromosome 21 that causes features of the Down syndrome phenotype". **Am. J. Hum. Genet.** 47, 236-246.
- LEJEUNE, J.; M. GAUTIER and R. TUPIN (1959) : "Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens". **C.R. Acad. Sci.** 248, 1721-1722.
- LINARES, G.; L. ACOSTA y V. SISTACHS (1986): **Estadística Multivariada**. Emp. MES, Universidad de La Habana, La Habana.
- MARDIA, K.V.; J.T. KENT and J.M. BIBBY (1979): **Multivariate analysis**. Academic Press, INC, San Diego.
- MERKATZ, I.R.; H.M. NITOWSKY; J.N. MACRI and W.E. JOHNSON (1984): "An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities". **Am. J. Obstet. Gynecol. Am. J.** 148. 886-894.
- NORGAARD PEDERSEN, B.; S.O. LARSEN; J. ARENDS; B. SVENSTRUP and A. TABOR (1990): "Maternal serum markers for Down syndrome". **Clin. Genet.** 37. 35-43.
- NORUSIS, M.J. (1990): **SPSS Base System User's Guide**, SPSS Inc, USA.
- ROGERS, P.T. y M. COLEMAN (1994): Atención médica en el Síndrome de Down. Un planteamiento de medicina preventiva. Fundación Catalana Síndrome de Down. Barcelona.
- SHERMAN, S.L. **et al.** (1991): "Association between reduced recombination and nondisjunction". **Am. J. Hum. Genet.** 49, 608-620.
- SHERMAN, S.L; S.B. FREEMAN; M. GRANTHAM and T.J. HASSOLD (1992): "Non-disjunction of trisomy 21: comparison of centromere maps resulting from maternal meiosis I and II non-disjunction". (Abstract) **Am. J. Hum. Genet.** 51 (suppl.). A24.
- SILVA, L.C. (1994): **Excursión a la Regresión Logística en Ciencias de la Salud**. Ediciones Díaz de Santos, S.A, España.

ANEXOS

Anexo 1: Método de Crossley.

1.1. Primera tabla de Crossley mostrada en su artículo de 1991.

AFP (MOM)	KCG (MOM)																	
	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
0.35	1.04	1.22	1.46	1.76	2.12	2.54	3.04	3.61	4.27	5.01	5.85	6.80	7.86	9.04	10.4	11.8		
0.40	0.78	0.90	1.08	1.30	1.56	1.88	2.24	2.66	3.14	3.69	4.30	5.00	5.77	6.64	7.60	8.67		
0.45	0.59	0.69	0.82	0.99	1.19	1.43	1.70	2.02	2.39	2.80	3.26	3.79	4.38	5.03	5.76	6.57		
0.50	0.47	0.54	0.64	0.77	0.93	1.11	1.33	1.57	1.86	2.17	2.54	2.94	3.40	3.91	4.47	5.10		
0.55	0.37	0.43	0.51	0.62	0.74	0.89	1.06	1.25	1.47	1.73	2.01	2.34	2.70	3.10	3.54	4.04		
0.60	0.30	0.35	0.42	0.50	0.60	0.72	0.85	1.01	1.19	1.40	1.63	1.88	2.17	2.50	2.86	3.25		
0.65	0.25	0.29	0.34	0.41	0.49	0.59	0.70	0.83	0.98	1.14	1.33	1.54	1.78	2.04	2.34	2.66		
0.70	0.21	0.24	0.28	0.34	0.41	0.49	0.58	0.69	0.81	0.95	1.10	1.28	1.48	1.69	1.94	2.21		
0.75	0.18	0.20	0.24	0.29	0.34	0.41	0.50	0.58	0.68	0.80	0.93	1.07	1.24	1.42	1.62	1.85		
0.80	0.15	0.17	0.20	0.24	0.29	0.35	0.41	0.48	0.58	0.67	0.79	0.91	1.05	1.20	1.37	1.56		
0.85	0.13	0.15	0.17	0.21	0.25	0.30	0.35	0.42	0.49	0.58	0.67	0.78	0.89	1.03	1.17	1.33		
0.90	0.11	0.13	0.15	0.18	0.22	0.26	0.31	0.36	0.42	0.50	0.58	0.67	0.77	0.88	1.01	1.15		
0.95	0.10	0.11	0.13	0.16	0.19	0.22	0.27	0.31	0.37	0.43	0.50	0.58	0.67	0.77	0.87	0.99		
1.00	0.08	0.10	0.11	0.14	0.16	0.20	0.23	0.27	0.32	0.38	0.44	0.51	0.58	0.67	0.76	0.87		
1.10	0.07	0.08	0.09	0.11	0.13	0.15	0.18	0.21	0.25	0.29	0.34	0.39	0.45	0.52	0.59	0.67		
1.20	0.05	0.06	0.07	0.08	0.10	0.12	0.14	0.17	0.20	0.23	0.27	0.31	0.36	0.41	0.46	0.53		
1.30	0.04	0.05	0.06	0.07	0.08	0.10	0.11	0.13	0.16	0.18	0.21	0.25	0.28	0.33	0.37	0.42		
1.40	0.04	0.04	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.11	0.13	0.15	0.17	0.21	0.23	0.27	0.30	0.34		
1.50	0.03	0.03	0.04	0.05	0.05	0.07	0.08	0.09	0.11	0.12	0.14	0.17	0.19	0.22	0.25	0.28		
1.60	0.02	0.03	0.03	0.04	0.05	0.05	0.06	0.08	0.09	0.10	0.12	0.14	0.16	0.18	0.21	0.24		
1.70	0.02	0.02	0.03	0.03	0.04	0.05	0.05	0.06	0.07	0.09	0.10	0.12	0.13	0.15	0.17	0.20		
1.80	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.04	0.05	0.05	0.06	0.07	0.09	0.10	0.11	0.13	0.15	0.17		
1.90	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03	0.04	0.05	0.05	0.06	0.07	0.08	0.10	0.11	0.13	0.14		
2.00	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03	0.04	0.05	0.05	0.06	0.07	0.08	0.10	0.11	0.12		
2.20	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03	0.04	0.04	0.05	0.06	0.06	0.07	0.08	0.09		
2.50	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03	0.04	0.04	0.05	0.06	0.06		
3.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03	0.04		

AFP (MOM)	KCG (MOM)																	
	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	35	40		
0.35	13.4	15.1	17.2	19.3	21.7	24.3	27.1	30.1	33.4	37.0	40.9	45.1	49.6	54.5	71.4	108		
0.40	9.86	11.2	12.6	14.2	15.9	17.8	19.8	22.0	24.5	27.1	29.9	32.0	36.3	39.8	52.2	79.1		
0.45	7.46	8.48	9.52	10.7	12.0	13.4	15.0	16.6	18.5	20.4	22.6	24.9	27.4	30.0	39.3	59.8		
0.50	5.79	6.55	7.38	8.30	9.30	10.4	11.6	12.9	14.3	15.8	17.5	19.3	21.2	23.2	30.4	46.2		
0.55	4.58	5.18	5.84	6.57	7.36	8.23	9.17	10.2	11.3	12.5	13.8	15.1	16.7	18.4	24.0	36.4		
0.60	3.69	4.18	4.71	5.29	5.93	6.62	7.38	8.20	9.09	10.1	11.1	12.2	13.5	14.8	19.3	29.3		
0.65	3.02	3.42	3.85	4.32	4.84	5.41	6.03	6.70	7.43	8.21	9.07	9.90	11.0	12.1	15.8	23.9		
0.70	2.50	2.83	3.19	3.58	4.01	4.48	4.99	5.54	6.14	6.79	7.50	8.26	9.08	9.96	13.0	19.7		
0.75	2.10	2.37	2.67	3.00	3.36	3.75	4.17	4.64	5.14	5.68	6.27	6.91	7.59	8.33	10.9	16.5		
0.80	1.77	2.00	2.26	2.53	2.84	3.17	3.53	3.92	4.34	4.80	5.30	5.83	6.41	7.03	9.18	13.9		
0.85	1.51	1.71	1.93	2.16	2.42	2.70	3.01	3.40	3.70	4.09	4.51	4.97	5.46	5.99	7.82	11.8		
0.90	1.30	1.47	1.66	1.86	2.08	2.32	2.58	2.87	3.18	3.51	3.88	4.27	4.69	5.14	6.71	10.2		
0.95	1.13	1.27	1.43	1.61	1.80	2.01	2.24	2.48	2.75	3.04	3.35	3.69	4.06	4.45	5.80	8.77		
1.00	0.98	1.11	1.25	1.40	1.57	1.75	1.95	2.16	2.40	2.65	2.92	3.21	3.53	3.87	5.05	7.63		
1.10	0.76	0.86	0.96	1.08	1.21	1.35	1.50	1.67	1.85	2.04	2.25	2.48	2.72	2.98	3.89	5.87		
1.20	0.60	0.68	0.76	0.85	0.95	1.06	1.18	1.31	1.45	1.61	1.77	1.95	2.14	2.34	3.06	4.61		
1.30	0.48	0.54	0.61	0.68	0.76	0.85	0.95	1.05	1.16	1.28	1.42	1.56	1.71	1.87	2.44	3.68		
1.40	0.39	0.44	0.49	0.55	0.62	0.69	0.77	0.85	0.94	1.04	1.15	1.26	1.39	1.52	1.98	2.94		
1.50	0.32	0.36	0.41	0.46	0.51	0.57	0.63	0.70	0.78	0.86	0.94	1.04	1.14	1.25	1.62	2.45		
1.60	0.27	0.30	0.34	0.38	0.42	0.47	0.52	0.58	0.64	0.71	0.78	0.86	0.95	1.04	1.35	2.03		
1.70	0.22	0.25	0.28	0.32	0.36	0.40	0.44	0.49	0.54	0.60	0.66	0.72	0.79	0.87	1.13	1.70		
1.80	0.19	0.21	0.24	0.27	0.30	0.34	0.37	0.41	0.46	0.51	0.56	0.61	0.67	0.74	0.96	1.44		
1.90	0.16	0.18	0.21	0.23	0.26	0.29	0.32	0.35	0.39	0.43	0.47	0.52	0.57	0.63	0.82	1.23		
2.00	0.14	0.16	0.18	0.20	0.22	0.25	0.27	0.30	0.34	0.37	0.41	0.45	0.49	0.54	0.70	1.05		
2.20	0.11	0.12	0.13	0.15	0.17	0.19	0.21	0.23	0.25	0.28	0.31	0.34	0.37	0.40	0.53	0.79		
2.50	0.07	0.08	0.09	0.10	0.11	0.13	0.14	0.16	0.17	0.19	0.21	0.23	0.25	0.27	0.36	0.54		
3.00	0.04	0.05	0.05	0.06	0.06	0.07	0.08	0.09	0.10	0.11	0.12	0.13	0.14	0.16	0.20	0.30		

1.2. Segunda tabla de Crossley mostrada en su artículo de 1991.

Maternal age (years)	Human chorionic gonadotrophin (MOM)/alpha-fetoprotein (MOM) ratio															
	5.0	4.5	4.0	3.5	3.2	3.1	3.0	2.9	2.8	2.7	2.6	2.5	2.4	2.3	2.2	2.1
15	1.75	1.100	1.140	1.210	1.260	1.290	1.310	1.340	1.370	1.410	1.450	1.500	1.560	1.620	1.690	1.780
16	1.74	1.100	1.140	1.200	1.260	1.280	1.310	1.340	1.370	1.410	1.450	1.500	1.560	1.620	1.690	1.780
17	1.74	1.100	1.140	1.200	1.260	1.280	1.310	1.340	1.370	1.410	1.450	1.500	1.560	1.620	1.690	1.780
18	1.74	1.100	1.140	1.200	1.260	1.280	1.310	1.340	1.370	1.410	1.450	1.500	1.550	1.620	1.690	1.770
19	1.73	1.100	1.140	1.200	1.260	1.280	1.300	1.330	1.370	1.400	1.440	1.490	1.550	1.610	1.680	1.760
20	1.73	1.100	1.140	1.200	1.250	1.280	1.300	1.330	1.360	1.400	1.440	1.490	1.540	1.600	1.670	1.750
21	1.71	1.100	1.140	1.200	1.250	1.270	1.300	1.330	1.360	1.390	1.430	1.480	1.530	1.590	1.660	1.740
22	1.70	1.05	1.130	1.190	1.250	1.270	1.290	1.320	1.350	1.390	1.430	1.470	1.520	1.580	1.650	1.730
23	1.69	1.01	1.130	1.190	1.240	1.260	1.290	1.310	1.340	1.380	1.420	1.460	1.510	1.570	1.640	1.710
24	1.66	1.00	1.130	1.180	1.230	1.250	1.280	1.300	1.330	1.370	1.400	1.450	1.500	1.550	1.620	1.690
25	1.64	1.07	1.120	1.180	1.220	1.240	1.270	1.290	1.320	1.350	1.390	1.430	1.480	1.530	1.590	1.660
26	1.61	1.03	1.120	1.170	1.210	1.230	1.250	1.280	1.300	1.340	1.370	1.410	1.460	1.500	1.570	1.640
27	1.59	1.00	1.110	1.160	1.210	1.230	1.250	1.270	1.300	1.330	1.360	1.400	1.440	1.490	1.550	1.610
28	1.51	1.22	1.100	1.150	1.190	1.200	1.240	1.270	1.290	1.320	1.360	1.400	1.440	1.490	1.550	1.610
29	1.48	1.65	1.01	1.130	1.170	1.180	1.200	1.220	1.240	1.270	1.290	1.320	1.360	1.400	1.450	1.500
30	1.43	1.58	1.02	1.120	1.150	1.160	1.180	1.200	1.220	1.240	1.260	1.290	1.320	1.360	1.400	1.450
31	1.38	1.51	1.02	1.100	1.130	1.140	1.160	1.170	1.190	1.210	1.230	1.250	1.280	1.310	1.350	1.390
32	1.32	1.44	1.01	1.09	1.110	1.120	1.130	1.150	1.160	1.180	1.200	1.220	1.240	1.270	1.300	1.340
33	1.27	1.37	1.02	1.05	1.05	1.100	1.110	1.120	1.160	1.150	1.170	1.180	1.200	1.230	1.250	1.280
34	1.22	1.30	1.03	1.02	1.09	1.06	1.04	1.100	1.110	1.120	1.140	1.150	1.170	1.190	1.210	1.230
35	1.18	1.25	1.04	1.00	1.04	1.06	1.09	1.10	1.110	1.110	1.120	1.140	1.150	1.170	1.190	1.210
36	1.15	1.20	1.08	1.00	1.01	1.06	1.06	1.07	1.08	1.08	1.100	1.110	1.120	1.140	1.150	1.170
37	1.11	1.16	1.22	1.02	1.00	1.04	1.04	1.08	1.08	1.09	1.100	1.110	1.120	1.140	1.150	1.170
38		1.12	1.17	1.05	1.01	1.04	1.07	1.07	1.08	1.09	1.100	1.110	1.120	1.140	1.150	1.170
39			1.13	1.09	1.04	1.06	1.09	1.12	1.15	1.18	1.21	1.24	1.27	1.30	1.33	1.37
40			1.10	1.15	1.09	1.02	1.02	1.04	1.07	1.09	1.12	1.16	1.20	1.24	1.29	1.32
41				1.11	1.04	1.05	1.07	1.10	1.12	1.15	1.18	1.21	1.24	1.27	1.30	1.32
42			>1.10		1.11	1.12	1.13	1.14	1.15	1.17	1.19	1.21	1.23	1.26	1.29	1.32
43						1.10	1.11	1.12	1.13	1.14	1.16	1.17	1.19	1.21	1.24	1.27
44							1.10	1.11	1.12	1.13	1.14	1.15	1.16	1.17	1.19	1.21
45								1.10	1.11	1.12	1.13	1.14	1.15	1.16	1.17	1.19

Maternal age (years)	Human chorionic gonadotrophin (MOM)/alpha-fetoprotein (MOM) ratio															
	2.0	1.9	1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	1.0	0.9	0.8	0.7	0.6	0.5
15	1.880	1.990	1.1100	1.1300	1.1500	1.1800	1.2000	1.2400	1.2900	1.3400						
16	1.880	1.990	1.1100	1.1300	1.1500	1.1700	1.2000	1.2400	1.2900	1.3400						
17	1.880	1.990	1.1100	1.1300	1.1500	1.1700	1.2000	1.2400	1.2800	1.3400						
18	1.870	1.980	1.1100	1.1300	1.1500	1.1700	1.2000	1.2300	1.2800	1.3400						
19	1.860	1.970	1.1100	1.1300	1.1500	1.1700	1.2000	1.2300	1.2800	1.3300						
20	1.850	1.960	1.1100	1.1300	1.1500	1.1700	1.2000	1.2300	1.2800	1.3300						
21	1.840	1.950	1.1100	1.1200	1.1400	1.1700	1.1900	1.2300	1.2700	1.3300	1.4000					
22	1.820	1.930	1.1100	1.1200	1.1400	1.1600	1.1900	1.2200	1.2700	1.3200	1.4000					
23	1.810	1.910	1.1000	1.1200	1.1400	1.1600	1.1900	1.2200	1.2600	1.3100	1.3900					
24	1.790	1.880	1.1000	1.1200	1.1300	1.1500	1.1800	1.2100	1.2600	1.3000	1.3700					
25	1.760	1.850	1.070	1.1100	1.1300	1.1500	1.1700	1.2000	1.2500	1.2900	1.3600					
26	1.720	1.810	1.030	1.1100	1.1300	1.1400	1.1700	1.1900	1.2300	1.2800	1.3400					
27	1.700	1.780	1.000	1.1000	1.1200	1.1400	1.1600	1.1900	1.2300	1.2700	1.3300					
28	1.680	1.760	1.010	1.020	1.1100	1.1200	1.1400	1.1700	1.2000	1.2400	1.3000	1.3800				
29	1.570	1.640	1.030	1.040	1.070	1.1100	1.1300	1.1500	1.1900	1.2200	1.2700	1.3400				
30	1.510	1.570	1.050	1.050	1.070	1.1000	1.1200	1.1400	1.1700	1.2000	1.2400	1.3000	1.3800			
31	1.450	1.500	1.070	1.060	1.060	1.070	1.1000	1.1200	1.1400	1.1700	1.2100	1.2700	1.3400			
32	1.380	1.430	1.090	1.060	1.050	1.050	1.080	1.1000	1.1200	1.1500	1.1800	1.2300	1.2900	1.3600		
33	1.320	1.360	1.010	1.070	1.050	1.030	1.070	1.1000	1.1200	1.1500	1.1800	1.2300	1.3000	1.3700		
34	1.270	1.300	1.030	1.090	1.050	1.030	1.070	1.080	1.1000	1.1300	1.1600	1.2000	1.2500	1.3400		
35	1.210	1.260	1.050	1.020	1.030	1.020	1.050	1.080	1.1000	1.1300	1.1600	1.2000	1.2500	1.3400		
36	1.170	1.190	1.220	1.250	1.290	1.340	1.400	1.460	1.540	1.660	1.820	1.1000	1.1300	1.1600	1.2200	1.3100
37	1.140	1.150	1.170	1.200	1.230	1.270	1.310	1.370	1.440	1.520	1.650	1.800	1.1000	1.1300	1.1800	1.2400
38	1.110	1.120	1.140	1.160	1.180	1.210	1.240	1.280	1.340	1.410	1.500	1.630	1.790	1.1000	1.1400	1.1900
39	1.07	1.02	1.110	1.120	1.14	1.160	1.190	1.220	1.270	1.320	1.390	1.490	1.620	1.780	1.1100	1.1500
40	1.03	1.01	1.01	1.03	1.1	1.123	1.150	1.170	1.200	1.240	1.300	1.380	1.480	1.600	1.820	1.1100
41	1.08	1.04	1.01	1.070	1.1	1.03	1.110	1.130	1.150	1.180	1.230	1.280	1.360	1.450	1.620	1.900
42	1.06	1.01	1.07	1.04	1.1	1.01	1.08	1.100	1.120	1.140	1.170	1.220	1.270	1.350	1.470	1.650
43	1.07	1.01	1.05	1.040	1.1	1.03	1.03	1.04	1.09	1.110	1.130	1.160	1.210	1.260	1.350	1.450
44	1.01	1.04	1.07	1.01	1.1	1.01	1.08	1.07	1.08	1.08	1.100	1.130	1.160	1.200	1.270	1.360
45	1.05	1.07	1.20	1.23	1.2	1.30	1.35	1.42	1.50	1.59	1.73	1.110	1.120	1.150	1.200	1.260