

**TAMIZAJE COMBINADO DE PRIMER TRIMESTRE PARA ANEUPLOIDIAS EN
UNA POBLACION BOGOTANA**

CLAUDIA JULIANA SERRANO SERRANO

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

FACULTAD: MEDICINA

MAESTRIA EN CIENCIAS BASICAS CON ENFASIS EN GENETICA HUMANA

Bogotá, 2.010

**TAMIZAJE COMBINADO DE PRIMER TRIMESTRE PARA ANEUPLOIDIAS EN
UNA POBLACION BOGOTANA**

CLAUDIA JULIANA SERRANO SERRANO

**Tesis de Grado presentada como requisito parcial para optar al título de MAESTRIA
en CIENCIAS BASICAS CON ENFASIS EN GENETICA HUMANA**

Directora: Dra. HEIDI MATEUS ARBELAEZ

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

FACULTAD: MEDICINA

MAESTRIA EN CIENCIAS BASICAS CON ENFASIS EN GENETICA HUMANA

Bogotá, 2.010

Dra. HEIDI MATEUS ARBELAEZ, M.D, MSc.

DIRECTORA DE TESIS

JURADO

DR. MAURICIO CARRILO

JURADO

DRA. GIULIANA PUCCINI

Dedicatoria

A mi familia, por su apoyo durante todos los años de esfuerzo, sin su ayuda, comprensión y paciencia no hubiera sido posible alcanzar esta meta, a mis profesores por su enseñanza y dedicación, y a mis amigos y colegas por su confianza, sin sus pacientes no hubiera sido viable realizar este proyecto.

AGRADECIMIENTOS

A Genetix y toda su gente por su ayuda y colaboración incondicional.

A Heidi Mateus por su valioso conocimiento, incondicionalidad y presteza al dirigir este trabajo.

A mi esposo Federico y mi hija Sofía por creer en mí.

A los docentes participantes en la maestría, Heidi Mateus, Dora Fonseca, Claudia Silva, Nora Contreras y Carlos Restrepo que además de profesores fueron amigos.

A mis padres por su apoyo incondicional durante todos estos años de formación.

A toda mi familia y amigos por su interés y tolerancia en los momentos difíciles.

A mis colegas por confiar en mí sus pacientes.

A los pacientes eje central de nuestra profesión.

1. INTRODUCCION.....	13
2. MARCO TEORICO	15
2.1 MARCO HISTORICO	15
2.2 EPIDEMIOLOGIA: EMBARAZO Y RIESGO DE ANEUPLOIDIA	17
2.3 PRUEBAS DE TAMIZAJE: CONSIDERACIONES GENERALES.....	19
2.3.1 CRITERIOS PARA IMPLEMENTAR UNA PRUEBA DE TAMIZAJE.....	21
2.3.2 ELEMENTOS QUE FORMAN UNA PRUEBA DE TAMIZAJE.....	21
2.3.2.1 ISENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD.....	22
2.3.2.2 VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO.....	22
2.3.3. VALIDEZ.....	23
2.4 TAMIZAJE COMBINADO DE PRIMER TRIMESTRE.....	23
2.4.1 MARCADORES BIOQUIMICOS.....	29
2.4.1.1 Proteína Plasmática A del Embarazo	31
2.4.2 MARCADORES ECOGRAFICOS: SONOLUCENCIA NUCAL	31
2.4.3 FACTORES QUE AFECTAN EL RESULTADO DEL TAMIZAJE DEL PRIMER TRIMESTRE.....	33
2.4.3.1 Raza	33
2.4.3.2 Peso materno.....	36
2.4.3.3 Diabetes Mellitus Insulino-Dependiente	36
2.4.3.4 Estado de fumadora.....	37
2.4.3.5 Técnicas de reproducción asistida (TRA).....	38
2.4.3.6 Embarazos múltiples.....	40
2.4.3.7 Sangrado vaginal	41
2.4.4 PRONÓSTICO PERINATAL Y TAMIZAJE DE PRIMER TRIMESTRE.....	42
2.4.5 NUEVOS MARCADORES ECOGRAFICOS DE ANEUPLOIDIAS	44
2.4.5.1 Ductus venoso	44
2.4.5.2 HUESO NASAL.....	46
2.4.5.3 Regurgitación tricuspídea.....	49
2.3.2 TAMIZAJE DE SEGUNDO TRIMESTRE.....	49
2.3.3. TAMIZAJE INTEGRADO Y SECUENCIAL: PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE	51
2.4 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS INVASIVAS	53
2.4.1 BIOPSIA DE VELLOSIDADES CORIALES	54
2.4.2 AMNIOCENTESIS.....	54
3. JUSTIFICACION.....	55
4. PROBLEMA.....	57
5. OBJETIVO.....	59
5.1 OBJETIVO GENERAL.....	59
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	59

6. MATERIALES Y METODO	60
6.1 POBLACION A ESTUDIO.....	60
6.2 TIPO DE ESTUDIO	60
6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN	60
6.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	60
6.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	60
7. METODOLOGÍA.....	61
7.1 MUESTRAS.....	61
7.2 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	62
7.3 VARIABLES	63
7.4 VALORES NORMALES	71
7.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	72
8. ASPECTOS ETICOS	73
9. RESULTADOS	74
9.1 CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION	74
9.2 RESULTADO DEL TAMIZAJE BIOQUÍMICO EN LA POBLACION ESTUDIADA	75
9.2.2 VALORES DE MoM's DE PAPP-A EN LAS DIFERENTES POBLACIONES	78
9.2.2.1 CAUCASICAS VS PRESENTE TRABAJO.....	79
9.2.2.2 AFROAMERICANAS VS PRESENTE TRABAJO	79
9.2.2.3 ASIATICAS VS PRESENTE TRABAJO	80
9.2.2.4 ORIENTALES VS PRESENTE TRABAJO	80
9.2.3 VALORES DE MoM B-hCG EN LAS DIFERENTES POBLACIONES	80
9.2.3.1 CAUCASICAS VS PRESENTE TRABAJO.....	80
9.2.3.2 AFROAMERICANAS VS PRESENTE TRABAJO	80
9.2.3.3 ASIATICAS VS PRESENTE TRABAJO	81
9.2.3.4 ORIENTALES VS PRESENTE TRABAJO.....	81
9.2.4 CONCLUSIONES DE LOS RESULTADOS DEL TAMIZAJE BIOQUIMICO.....	81
.....	82
9.3 RESULTADOS DEL TAMIZAJE COMBINADO EN LA POBLACION ESTUDIADA	82
9.3.1 RESULTADO DEL CARIOTIPO EN LIQUIDO AMNIOTICO EN PACIENTES CON TAMIZAJE COMBINADO POSITIVO.....	85
9.3.2 RESULTADO DE LOS ANALITOS SÉRICOS EN PACIENTES CON TAMIZAJE COMBINADO POSITIVO	87
9.4 RESULTADO PERINATAL	88
9.4.1 RESULTADO PERINATAL EN LA POBLACION ESTUDIADA	88
9.4.2 RELACION ENTRE LOS VALORES DE LOS ANALITOS SÉRICOS Y COMPLICACIONES PERINATALES	91

9.4.3 VIA DEL PARTO	93
9.5 COMPLICACIONES MATERNAS	94
9.5.1 RELACION ENTRE LOS VALORES DE LOS ANALITOS SÉRICOS Y COMPLICACIONES MASTERNAS	96
12. DISCUSION.....	97
13. CONCLUSIONES.....	107
14. RECOMENDACIONES.....	109
36. KAGAN K.O, RISOVA V., NICOLAIDES K.H. AND SPENCER K. 2007. DOSE DEPENDENCY BETWEEN CIGARETTE CONSUMPTION AND REDUCED MATERNAL SERUM PAPP-A LEVELS AT 11 -13+6 WEEKS OF GESTATION. <i>PRENATAL DIAGNOSIS</i> 27: 849-853.	114
16. ANEXOS	121
16.1 ANEXO 1.....	121
16.2 ANEXO 2.....	124

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE UNA PRUEBA DE TAMIZAJE.....	23
FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN BIVARIADA DE LOG MOM PAPP-A EN PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE	27
FIGURA 3. SONOLUCENCIA NUCAL.....	32
FIGURA 4. IMAGEN ULTRASONOGRÁFICA DEL HUESO NASAL	46

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. RIESGO DE ANEUPLOIDÍA DE ACUERDO A LA EDAD MATERNA	19
TABLA 2. RESULTADOS DE ESTUDIOS PROSPECTIVOS DEL TAMIZAJE COMBINADO DE PRIMER TRIMESTRE	25
TABLA 3. DESEMPEÑO DEL TAMIZAJE DE PRIMER TRIMESTRE COMBINADO EN 14 ESTUDIOS	26
TABLA 4. TASAS DE DETECCIÓN Y FALSOS POSITIVOS PARA SÍNDROME DOWN Y OTRAS ANEUPLOIDÍAS EN DIFERENTES PUNTOS DE CORTE PARA EL CÁLCULO DE RIESGO DEL TAMIZAJE COMBINADO DE PRIMER TRIMESTRE.....	28
TABLA 5. MARCADORES DEL PRIMER TRIMESTRE EN VARIAS ANEUPLOIDÍAS	30
TABLA 6. CRITERIOS PARA UNA ADECUADA TOMA DE LA SONOLUCENCIA NUCAL.....	31
TABLA 7. RELACIÓN ENTRE LA MEDIDA DE LA SN Y ANEUPLOIDÍAS, MUERTE FETAL Y MALFORMACIONES FETALES	33
TABLA 8. VARIACIÓN EN LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DE ACUERDO A LA RAZA EN COMPARACIÓN CON CAUCÁSICOS – MUJERES AFROCARIBEÑAS.	34
TABLA 8A VARIACIÓN EN LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DE ACUERDO A LA RAZA EN COMPARACIÓN CON CAUCÁSICOS – MUJERES ASIÁTICAS	34
TABLA 8B. VARIACIÓN EN LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DE ACUERDO A LA RAZA EN COMPARACIÓN CON CAUCÁSICOS – MUJERES ORIENTALES	34
TABLA 9. TASA DE DETECCIÓN Y DE FALSOS POSITIVOS USANDO UN PUNTO DE CORTE PARA CALCULO DE RIESGO DE 1 EN 100 PARA EDAD MATERNA Y MARCADORES BIOQUÍMICOS USANDO DIFERENTES MÉTODOS PARA CORRECCIÓN DE DEL PESO.	36
TABLA 10. MEDIAS DE MOM DE PAPP-A Y B-HCG EN FETOS CROMOSÓMICAMENTE NORMALES DE EMBARAZOS GEMELARES	41
TABLA 11. ASOCIACIÓN ENTRE MARCADORES DE ANEUPLOIDÍA Y RESULTADO PERINATAL ADVERSO.....	43
TABLA 12. RECOMENDACIONES DE MANEJO PARA PACIENTES CON MARCADORES DE ANEUPLOIDÍA ANORMALES EN PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE PERO SIN ALTERACIONES CROMOSÓMICAS.....	45
TABLA 13. TASA DE DETECCIÓN Y TASAS DE FALSOS POSITIVOS PARA SD CON EL TAMIZAJE COMBINADO DE PRIMER TRIMESTRE CON Y SIN LA EVALUACIÓN DEL HUESO NASAL USANDO UN PUNTO DE CORTE DE 1 EN 250.	47
TABLA 13ª. DISTRIBUCIÓN DE LA LONGITUD DEL HUESO NASAL EN MM DE ACUERDO A LA EDAD GESTACIONAL.	48
TABLA 14.. PATRONES DE MARCADORES DEL SEGUNDO TRIMESTRE EN ANEUPLOIDÍAS COMUNES.	49

TABLA 15. DESEMPEÑO DEL TAMIZAJE DE SEGUNDO TRIMESTRE.	49
TABLA 16 OPCIONES ANTENATALES DE TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO.....	52
TABLA 17. GRUPOS POR EDAD MATERNA EN EL GRUPO DE ESTUDIO.....	74
TABLA 18. DISTRIBUCION MODAL DE LOS VALORES DE MOM'S DE LA B-HCG.....	77
TABLA 19. VALORES DE MOM'S DE PAPP-A Y B-HCG EN DIFERENTES POBLACIONES.....	79
TABLA 20. VALORES DE MOM'S DE PAPP-A Y B-HCG EN DIFERENTES POBLACIONES EN COMPARACION CON LA POBLACION BOGOTANA ESTUDIADA.....	82
TABLA 21 RESULTADO DEL TAMIZAJE COMBINADO.....	82
TABLA 22. GRUPOS POR EDAD MATERNA EN EL GRUPO DE PACIENTES CON RESULTADOS POSITIVOS EN LA PRUEBA.....	83
TABLA 23. GRUPOS POR EDAD GESTACIONAL EN EL MOMENTO DE LA TOMA DE LA MUESTRA	84
TABLA 24.RESULTADOS DEL CARIOTIPO EN LA POBLACION ESTUDIADA	86
TABLA 25.SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL TAMIZAJE COMBINADO DE PRIMER TRIMESTRE	87
TABLA 26 ANALISIS DE LOS RESULTADOS DE LOS CARIOTIPOS EN LIQUIDO AMNIOTICO DE LAS PACIENTES CON TAMIZAJE POSITIVO	87
TABLA 27. VALORES DE LOS MOM DE PAPP-A COMO FACTOR DE RIESGO PARA ANEUPLOIDIAS.....	88
TABLA 28. COMPLICACIONES PERINATALES EN LA POBLACION ESTUDIADA.....	92
TABLA 29. RELACION DE LOS VALORES DE MOM DE PAPP-A Y COMPLICACIONES PERINATALES	93
TABLA 30.RELACION DE LOS VALORES DE MOM DE B-HCG Y COMPLICACIONES PERINATALES	94
TABLA 31 VIA DEL PARTO EN PACIENTES CON TAMIZAJE POSITIVO	94
TABLA 32.TASA DE COMPLICACIONES MATERNAS DURANTE EL EMBARAZO.....	95
TABLA 33. DIFERENTES COMPLICACIONES MATERNAS DURANTE LA GESTACIÓN	96
TABLA 34. RELACION DE LOS VALORES DE LOS ANALITOS SÉRICOS DE PRIMER TRIMESTRE Y LAS COMPLICACIONES MATERNAS	96

INDICE DE GRAFICOS

GRAFICO 1. ANALISIS DEL PESO MATERNO EN EL MOMENTO DE LA TOMA DEL TAMIZAJE SEROLOGICO DE PRIMER TRIMESTRE.....	75
GRAFICO 2. GRUPOS POR EDAD GESTACIONAL EN EL MOMENTO DE LA TOMA DE LOS ANALITOS SERICOS	76
GRAFICO 3. DISTRIBUCION MODAL DE LOS VALORES DE MOM DE PAPP-A	76
GRAFICO 4. DISTRIBUCION MODAL DE LOS VALORES DE MOM DE B-HCG	77
GRAFICO 5. VALORES DE PAPP-A Y MOM DE ACUERDO A LA EDAD GESTACIONAL	78
GRAFICO 6. GRUPOS POR EDAD GESTACIONAL EN EL MOMENTO DE LA TOMA DE LOS ANALITOS SÉRICOS	84
GRAFICO 7. PUNTOS DE CORTE CON TAMIZAJE POSITIVO	86
GRAFICO 8. VALORES DE MOM DE PAPP-A EN PACIENTES CON TAMIZAJE POSITIVO	88
GRAFICO 9. DISTRIBUCION DE LOS GRUPOS ETAREOS EN PACIENTES SIN COMPLICACIONES PERINATALES	89
GRAFICO 10. DISTRIBUCION DE LOS GRUPOS ETAREOS EN PACIENTES CON COMPLICACIONES PERINATALES	90
GRAFICO 11. DISTRIBUCION DE LAS COMPLICACIONES PERINATALES MAS FRECUENTES SEGÚN LOS GRUPOS ETAREOS EN LAS MUJERES ESTUDIADAS	91
GRAFICO 12. VALORES DE LOS MOM'S DE PAPP-A EN PACIENTES CON COMPLICACIONES PERINATALES	93
GRAFICO 13. DISTRIBUCION DE LOS GRUPOS ETAREOS DE LAS PACIENTES CON Y SIN COMPLICACIONES MATERNAS DURANTE EN EMBARAZO	95

1. INTRODUCCION

El método tradicional de tamizaje para síndrome Down, introducido en los años 70's, era la edad materna. Este tiene una tasa de detección baja del 30% con una tasa de falsos positivos del 5%. En los años 80's se introduce una nueva aproximación combinando la edad materna con la medición de diferentes proteínas fetoplacentarias en el suero materno. Este tamizaje se realiza en el segundo trimestre y tiene una tasa de detección del 65% al 70% con una tasa de falsos positivos del 5%. En los años 90's, se observa que los fetos con síndrome Down presentan un aumento en la medida de la sonolucencia nucal (SN) y variaciones en las concentraciones séricas maternas de proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y de fracción libre de la gonadotropina coriónica humana (B-hCG). Así pues, en 1999 se introduce el tamizaje de primer trimestre combinando la edad materna, la medida de la SN fetal y las concentraciones de PAPA-A y B-HCG maternas. Este se realiza entre las 10 y 13.6 semanas de gestación y según estudios retrospectivos como el SURRUS y el FASTER reportan tasas de detección del 78% con una tasa de falsos positivos del 3% y del 75% con falsos positivos del 3,8% respectivamente con puntos de corte de 1 en 300. Existen también estudios prospectivos como el OSCAR con 75.821 mujeres evaluadas que han mostrado tasas de detección del 92,6% para una tasa de falsos positivos del 5,2%.

En el desarrollo de algoritmos de riesgo para el tamizaje combinado de primer trimestre la estimación del riesgo necesita ajustes en los niveles de PAPP-A y la fracción libre de B-hCG para variables como peso materno, etnia, estado de fumadora y método de concepción (técnicas de reproducción asistida). Existen algunos estudios realizados en población

colombiana que sugieren que los niveles de PAPP-A son más bajos que en la población caucásica y que esto podría llevar a un aumento en la tasa de falsos positivos y un mayor número de procedimientos invasivos innecesarios. Así pues, este estudio pretende calcular valores de PAPP-A y B-hCG y sus múltiplos de la mediana en la población estudiada y compararlos respecto a la población caucásica y evaluar el desempeño de la prueba en dicha población.

2. MARCO TEORICO

2.1 MARCO HISTORICO

Desde la introducción del tamizaje serológico prenatal de segundo trimestre para la detección del síndrome Down hace más de dos décadas se han utilizado diferentes abordajes. Originalmente, el tamizaje se basaba en la edad materna y se indicaban procedimientos invasivos a las mujeres mayores de 35 años, realizándose en cerca del 5% de la población. Sin embargo, la tasa de detección era baja identificando solo el 30% de los casos de síndrome Down (Malone F.D., et al. 2005, Rappaport V. 2008.).

En los años 70's y 80's el tamizaje era realizado en el segundo trimestre mediante la medición de tres y posteriormente cuatro analitos séricos (Estríol, Alfa-fetoproteína, gonadotropina coriónica humana e inhibina A). Este último tiene una tasa de detección para síndrome Down del 70%.

En los años 90's con el advenimiento de ecógrafos mas sensibles, aparecen nuevos estudios que describen como el 65% de los fetos con síndrome Down presentan un “aumento de acúmulo de líquido” sobre la nuca y a esto se le denomina sonolucencia nugal (Nicolaidis KH., et al. 1992, Spencer K. et al 1999). Posteriormente, se establecen los valores normales de acuerdo a la medida de la longitud cefalocaudal (LCC) del feto y la medición de la sonolucencia nugal (SN) es tomada como marcador único de tamizaje entre la semana 12 y 13,6 de embarazo (LCC fetal entre 45 y 84 mm). El riesgo de aneuploidía es calculado de acuerdo a la relación entre la medida de la SN y la LCC del feto, ambas en milímetros

(Braithwaite J.M., et al. 1996, Nyberg D.A., et al. 2006). La tasa de detección con este último método es del 70%-75% según diferentes reportes.

A mediados de los años 90's, se descubre la relación entre los niveles de la PAPP-A y fracción libre de la B-hCG y la detección de aneuploidías fetales. Se obtienen y analizan los niveles de dichos analitos y sus múltiplos de la mediana en fetos cromosómicamente normales y anormales (Avgidou K., et al 2005, Cuckle H.S., et al. 2008) y se ajustan para variables como peso materno, etnia, diabetes mellitus, estado de fumadora y método de concepción (técnicas de reproducción asistida) (Spencer et al., 1999, Weisz et al., 2006). Característicamente, los fetos con trisomía 21 presentan niveles más altos de B-hCG mientras que los niveles de PAPP-A son más bajos que en los fetos cromosómicamente normales (Spencer et al., 1999; Kagan et al., 2007). Asimismo, los fetos con trisomía 18 y 13 presentan niveles bajos en los dos analitos (Avgidou et al., 2005). Al inicio de esta década aparecen nuevos marcadores ecográficos fetales de aneuploidía como la medida del flujo (Doppler) del ductus venoso (Borrell A. 2006) la presencia o ausencia del hueso nasal fetal (Odibo 2004), la regurgitación tricuspídea (Nicholaides K.H., et al. 2005, Driscoll D. et al. 2009) o la longitud del hueso maxilar y ángulo frontomaxilar. Estas variables se pueden analizar en conjunto ya que se comportan de manera independiente, es decir, el aumento o disminución en los analitos séricos no altera las medidas ecográficas.

En la actualidad se recomienda realizar el tamizaje de aneuploidías durante el primer trimestre y el método más utilizado es la prueba combinada. Esta utiliza la edad materna al momento del parto, medición de los niveles séricos maternos de PAPP-A y fracción libre de B-hCG y sus múltiplos de la mediana corregidos, la medición de SN y más

recientemente, la presencia o ausencia de hueso nasal. Estos datos se analizan en un software específico para este fin y este calcula la probabilidad de que ocurra algún evento (recién nacido con síndrome Down o trisomía 18). De acuerdo al punto de corte establecido, este determina a que pacientes se les recomienda un procedimiento invasivo diagnóstico que confirme los hallazgos. Diferentes estudios como el SURRUS (Wald et al., 2003, Wapner et al, 2003) y el FASTER (Malone et al., 2005), que no incluyen la presencia o ausencia de hueso nasal, reportan tasas de detección del 78% con una tasa de falsos positivos del 3% y del 75% y falsos positivos del 3,8% respectivamente con puntos de corte de 1 en 300. Asimismo, estudios prospectivos como el OSCAR (Nicolaidis et al., 2005) con 75.821 mujeres evaluadas han mostrado tasas de detección del 92,6% para una tasa de falsos positivos del 5,2%.

2.2 EPIDEMIOLOGIA: EMBARAZO Y RIESGO DE ANEUPLOIDIA

Las anomalías congénitas son relativamente frecuentes en la reproducción humana y más aun si tenemos en cuenta que aproximadamente el 50% - 70% de los abortos son causados por alteraciones cromosómicas (Rappaport V. 2008).

El término aneuploidía se refiere a las alteraciones en el número (46) total de cromosomas y estas se asocian a morbimortalidad importante. En general, estas pueden afectar a uno de cada 166 recién nacidos vivos, siendo las más frecuentes las trisomías 21, 13 y 18 y alteraciones en cromosomas sexuales. Aproximadamente, 1 de cada 800 recién nacidos vivos presenta síndrome Down al nacimiento, 1 de cada 1.000 varones síndrome Klinefelter, 1 de cada 2.000 niñas síndrome Turner, uno de cada 6.000 trisomía 18 y uno de

cada 10.000 trisomía 13 (tabla 1). La prevalencia de estas condiciones es mayor durante el primer trimestre del embarazo ya que a medida que el embarazo transcurre los embriones y fetos afectados mueren debido a la severidad de estas patologías. Así pues, muchas de las manifestaciones clínicas observadas se pueden detectar ecográficamente incluso desde el primer trimestre de la gestación (Driscoll D. et al. 2009a). Los resultados de estudios citogenéticos de amniocentesis reportan que aproximadamente en el 50% de los casos corresponden a trisomía 21, 25% trisomía 13 o 18, 10% monosomía X, 5% triploidías y 10% a otros defectos cromosómicos (Souka et al 2005).

La mayoría de aneuploidías se originan por no disyunción en la meiosis materna y es por esto que su frecuencia aumenta con la edad materna pero pueden aparecer a cualquier edad (tabla 1). Es por esto que la recomendación actual de la ACOG (Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras) es la realización de pruebas de tamizaje a todas las mujeres embarazadas independientemente de su edad (ACOG 2007, Rappaport V. 2008). Es tal el impacto de la edad materna sobre la fertilidad que esta disminuye del 90% a los 34 años al 60% a los 39 y al 15% a los 40 años (Spandorfer S., et al 2004). Cuando se analizan los cariotipos de restos ovulares de mujeres menores de 24 los resultados muestran que en el 14% de los casos existían alteraciones cromosómica Versus el 38% en las mujeres mayores de 40 años. Asimismo, otro estudio realizado por Pellestor et al. demuestra como en los cariotipos de oocitos de mujeres menores de 24 años solo el 8.5% eran aneuploides versus el 39.5% en mujeres mayores de 40 años (Pellestor et al 2003). El efecto de la edad materna sobre el oocito y el aumento en la frecuencia de aneuploidías no se acaba de comprender. Existen al parecer diferencias en la expresión génica de los oocitos de mujeres

jóvenes y mayores principalmente en genes involucrados con la regulación del ciclo celular, estructura del cito-esqueleto, vías de energía y control transcripcional (Hulten et al 2008, Graves Allen et al. 2009).

Tabla 1. Riesgo de aneuploidía de acuerdo a la edad materna (Rappaport V. 2008.)		
Maternal age at delivery (y)	Down syndrome	All chromosome abnormalities
25	1 in 1250	1 in 476
26	1 in 1190	1 in 476
27	1 in 1111	1 in 455
28	1 in 1031	1 in 435
29	1 in 935	1 in 417
30	1 in 840	1 in 385
31	1 in 741	1 in 385
32	1 in 637	1 in 323
33	1 in 535	1 in 286
34	1 in 441	1 in 244
35	1 in 356	1 in 179
36	1 in 281	1 in 149
37	1 in 217	1 in 123
38	1 in 166	1 in 105
39	1 in 125	1 in 81
40	1 in 94	1 in 63
41	1 in 70	1 in 49
42	1 in 52	1 in 39
43	1 in 40	1 in 31
44	1 in 30	1 in 24
45	1 in 24	1 in 19
46	1 in 19	1 in 15
47	1 in 16	1 in 11
48	1 in 14	1 in 9
49	1 in 13	1 in 7

Data from Hook, EB. Chromosome abnormalities and spontaneous fetal death following amniocentesis: further data and associations with maternal age. Am J Hum Genet 1983; 35:110–6.

2.3 PRUEBAS DE TAMIZAJE: CONSIDERACIONES GENERALES

La organización mundial de la salud define tamizaje como el uso de una prueba sencilla en una población saludable, para identificar a aquellos individuos que tienen alguna patología, pero que todavía no presentan síntomas (WHO 2009). También, puede ser definido como una aplicación sistemática de una prueba para identificar sujetos con un riesgo suficiente de un desorden o condición específica para que se beneficien de una investigación más profunda o acciones preventivas directas (Weisz et al. 2006). Diseñar una prueba de tamizaje responde a una serie de estudios epidemiológicos propios de una población y debe contener tres elementos básicos:

- Debe identificar individuos cuyo riesgo, para una condición determinada, es suficientemente alto previo a una prueba diagnóstica.
- Debe ofrecerse sistemáticamente a personas asintomáticas y sin signos de la condición que se está tamizando
- Debe ser beneficioso para la persona a quien se le practica la prueba.

Históricamente, a todas las mujeres embarazadas de 35 años o mayores, se les ofrecía asesoramiento genético y pruebas prenatales invasivas diagnósticas para detección de aneuploidías. El punto de corte se estableció en 35 años basado en el riesgo de presentar una alteración y el de perder el feto por el procedimiento (Driscoll D. et al 2009). Sin embargo, la edad materna no es un buen criterio para tamizaje ya que la tasa de detección solo llega al 30% y en la actualidad la ACOG no recomienda el diagnóstico prenatal invasivo en mujeres mayores de 35 años (ACOG 2007). En los últimos años ha aumentado el número de mujeres mayores de 35 años embarazadas, lo que aumenta el número de

mujeres candidatas a procedimientos invasivos y sus riesgos. Desde 1989 al 2001 este número aumentó de 8.4% al 13.6% en Estados Unidos; aquellas entre 35 y 39 aumentaron en un 36% y entre 40 y 44 años un 70% (Readdy et al 2006). El objetivo del tamizaje prenatal es disminuir el procedimiento diagnósticos invasivos disminuyendo así el riesgo de pérdida de fetos normales. Sin embargo, estas pruebas tienen limitaciones como los falsos positivos y negativos.

La estimación de riesgo se puede realizar en primer o segundo trimestre mediante análisis séricos o ultrasonido o la combinación de ambos. En la actualidad, el tamizaje combinado de primer trimestre es el más utilizado y recomendado.

2.3.1 CRITERIOS PARA IMPLEMENTAR UNA PRUEBA DE TAMIZAJE

Los criterios para implementar una prueba de tamizaje son los siguientes:

- Conocimiento de la enfermedad: debe ser un problema importante, las etapas latentes o la sintomatología inicial deben ser detectables y la historia natural de la condición debe comprenderse suficientemente.
- Conocimiento de la prueba: este debe ser reproducible y debe existir otra prueba confirmatoria del diagnóstico de la enfermedad.
- Tratamiento de la enfermedad: debe existir un tratamiento aceptable para los pacientes una vez se diagnostica la enfermedad.
- Consideraciones económicas: el costo de la prueba debe ser asequible a la población, debe ser equilibrado en relación con el conjunto del gasto sanitario.

2.3.2 ELEMENTOS QUE FORMAN UNA PRUEBA DE TAMIZAJE

Para determinar si una prueba es válida o no es muy importante conocer la metodología con la que ha analizado, es decir la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la prueba.

2.3.2.1 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

Para determinar la validez de una prueba, es decir, la habilidad de esta para identificar correctamente a los pacientes verdaderamente enfermos y a los sanos, se utiliza la sensibilidad y especificidad. Cuando una prueba tiene un alto nivel de sensibilidad identifica correctamente a los pacientes con la condición buscada, resultando en un bajo porcentaje de falsos negativos. La especificidad se refiere a la capacidad de una prueba para identificar a los pacientes que no tienen la enfermedad buscada, por lo tanto, tendrá una baja tasa de falsos positivos. En la figura 1 se observan cuatro cuadrantes, arriba; los verdaderos positivos, es decir los verdaderamente enfermos y los falsos positivos (pacientes sanos cuya prueba dio positiva) y en los cuadrantes de abajo, los verdaderos negativos, pacientes verdaderamente sanos y los falsos negativos, pacientes enfermos cuya prueba dio negativa. Así pues, la sensibilidad de la prueba es el cociente entre los verdaderos positivos (enfermos reales) y la suma del total de verdaderos positivos (verdaderos positivos + falsos negativos) y la especificidad es el cociente entre los verdaderos negativos y el total de los verdaderos negativos (verdaderos negativos + falsos positivos).

2.3.2.2 VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

Estos valores evalúan la probabilidad de que una vez que el resultado de la prueba sea positivo o negativo, el paciente realmente tenga la enfermedad (VPP) o no la tenga (VPN) y surgen por el hecho de que cuando una prueba de tamizaje se está haciendo, el estado actual del paciente no se conoce.

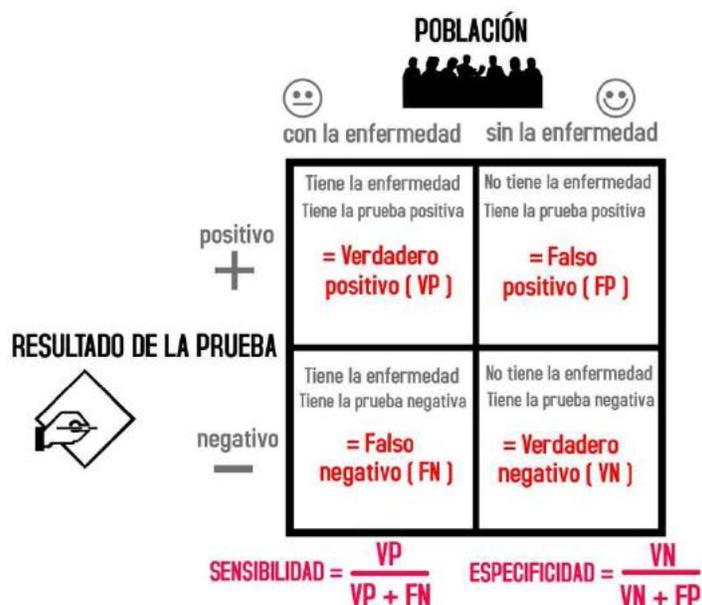


Figura 1. Sensibilidad y especificidad de una prueba de tamizaje (Barahona 2009)

Así pues, el valor predictivo de la prueba, busca la proporción de la población que tendrá un resultado positivo o negativo. Por lo anterior, es necesario conocer la prevalencia de la patología buscada en la población evaluada y una prueba con un valor predictivo positivo bajo identificaría correctamente la enfermedad en casi todos los individuos pero también tendrá una tasa de falsos positivos elevados.

2.3.3. VALIDEZ

Una prueba es válida si identifica correctamente una condición determinada y es fiable si es capaz de producir resultados similares en condiciones distintas.

2.4 TAMIZAJE COMBINADO DE PRIMER TRIMESTRE

Existe una asociación entre el aumento de la medida de la SN y aneuploidías y diferentes estudios han demostrado tasas de detección del 77% aproximadamente cuando esta se asocia con la edad materna (Driscoll D. et al 2009, Anderson S. et al 2009). Esto es, que de cada 20 mujeres tamizadas, 1 tendrá una prueba positiva y requerirá estudios adicionales. Posteriormente, se agrega al tamizaje ecográfico el serológico, esto es con la medición de los analitos séricos PAPP-A y fracción libre de la B-hCG, buscando disminuir la tasa de falsos positivos y el número de procedimientos invasivos. Se han realizado múltiples estudios poblacionales (tabla 2) que arrojan una tasa de detección acumulada del 84% (Reddy M., et al. 2006). Las tasas más bajas de detección reportadas en los estudios FASTER y SURUSS pueden deberse a la menor estandarización de las técnicas de la toma de la medida de la SN (Avgidou et al 2005). Cuando se compara la tasa de detección y la tasa de falsos positivos del primer y segundo trimestre, el primero tiene tasas de detección superiores (90% vs 80%) y adicionalmente ofrece la posibilidad de un diagnóstico más temprano con menor morbilidad en caso de acceder a otras opciones como la interrupción voluntaria del embarazo (Wapner et al 2003, Wenstorm K. 2005). El cálculo estadístico de riesgo se realiza mediante un software (existen diferentes en el mercado dependiendo del equipo en el que se investiguen los analitos) que realiza un análisis multivariado utilizando parámetros poblacionales establecidos. Estos tienen en cuenta la edad materna, los valores de los múltiplos de la mediana de la PAPP-A, de la fracción libre de la B-hCG y de la sonolucencia nucal y factores que modifican estos valores como el peso materno, edad gestacional, diabetes mellitus, fertilización invitro, raza, y estado de fumadora (Weisz B., et al 2006, Kagan K.O., et al 2007).

Tabla 2. Resultados de estudios prospectivos del tamizaje combinado de primer trimestre (Reddy M., et al. 2006).

Study*	First-Trimester Detection Rate at 5% of False-Positive Rate		
	Patients (n)	Down Syndrome Cases (n)	Detection Rate (%) [†]
BUN	8,216	61	79
FASTER	33,557	84	83
SURUSS	47,053	101	83
OSCAR	15,030	82	90
Total	103,856	328	84

* These numbers, presented at the time of the workshop, may differ from those presented in later publication.

[†] 95% Confidence interval 79.7–87.0%.

Reprinted from Wapner RJ. First trimester screening: the BUN Study. *Semin Perinatol* 2005;29:237; with permission from Elsevier.

En esencia, el riesgo derivado de la edad materna se multiplica por cada razón de probabilidad (SN y marcadores bioquímicos) y luego este se ajusta a los factores mencionados anteriormente. Diversos estudios han establecido puntos de corte para definir los procedimientos invasivos como amniocentesis o biopsia de vellosidad corial. Sin embargo, en Colombia no existen suficientes estudios que permitan establecer los valores normales de los análisis séricos y por lo tanto se desconoce la validez real de la prueba en nuestra población. La tabla 3 resume los resultados y puntos de corte de 14 estudios a nivel mundial (Schiott., et al.2006). Las diferencias en las tasas de detección y de falsos positivos entre los estudios puede deberse a varios factores. Primero, el número de pacientes analizados, por ejemplo Centini et al que solo analiza 408 pacientes. Segundo, los puntos de corte establecidos no son los mismos, tercero, las diferentes edades gestacionales en la que se realizó la prueba y cuarto, la toma no estandarizada de la SN, ya que fue en años venideros cuando se ajusta la forma de realizarlo.

Existen diferentes formas de realizar la prueba, una es el OSCAR, por sus siglas en ingles, One Step Clinical Assesment of Risk, en la que en el mismo día se toma y se analiza la

muestra serológica y la ecografía con la medición de la SN. Este abordaje ofrece la ventaja que el paciente sale en una sola visita con todo el resultado completo y si requiere de procedimientos invasivos se pueden realizar en la misma visita. La segunda opción es tomar la muestra de sangre el mismo día del ultrasonido y remitirla a un laboratorio de referencia.

Tabla 3. Desempeño del tamizaje de primer trimestre combinado en 14 estudios (Schiott, et al.2006)

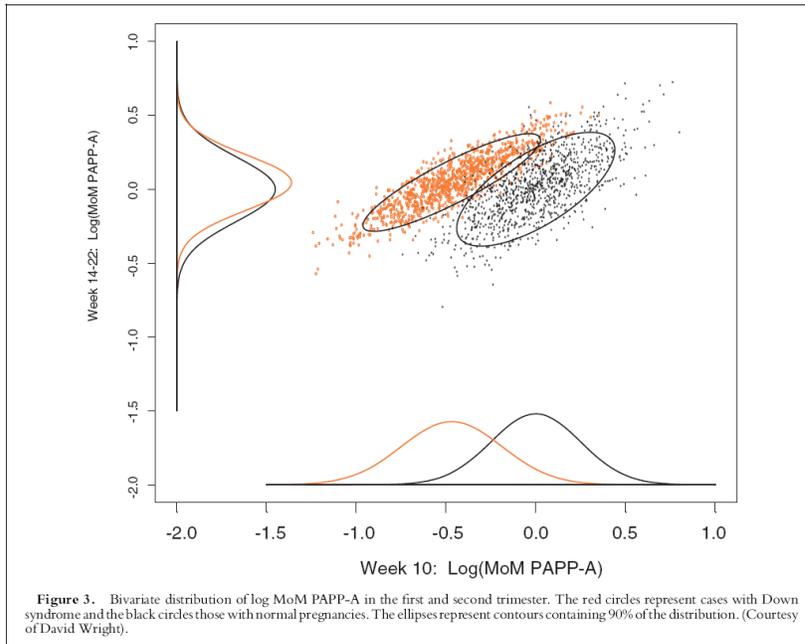
Study	Number	DR (%)	FPR (%)	PPV	Prevalence of DS (‰)	Cut-off
CT						
Orlandi F <i>et al.</i> , 1997. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> ; 10, 381–386	744	87	5.0	1 : 9	5.4	FPR = 5%
de Biasio P <i>et al.</i> , 1999. <i>Prenat Diagn</i> ; 19: 360–363	1 467	85	3.3	1 : 30	8.9	Risk > 1 : 350
Schuchter K <i>et al.</i> , 2002. <i>Prenat Diagn</i> ; 22, 211–215	4 939	86	5.0	1 : 22	2.8	FPR = 5%
Kaisenberg CS <i>et al.</i> , 2002. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> : 12: 89–	3 864	84	6.7	1 : 17	4.9	Risk > 1 : 300
Spencer K, 2002. <i>Prenat Diagn</i> ; 22, 244–246	11 788	86	5.8	1 : 27	2.5	Risk > 1 : 300
Spencer K <i>et al.</i> , 2003. <i>BJOG</i> ; 110, 281–286	11 156	92	5.2	1 : 26	2.2	Risk > 1 : 300
Wapner <i>et al.</i> , <i>N Engl J Med</i> 2003; 349; 1405–1413	8 216	85	9.4	1 : 16	7.4	Risk > 1 : 270
Stenhouse EJ <i>et al.</i> , 2004. <i>Prenat Diagn</i> ; 24: 774–780	5 000	93	5.9	1 : 20	3.0	Risk > 1 : 250 <i>at term</i>
Avgidou <i>et al.</i> , <i>Am J Obstet Gynecol</i> 2005; 192, 1761–1767	30 564	90	5.0	1 : 8	6.4	FPR = 5%
Nicolaides <i>et al.</i> , <i>Ultrasound obstet Gynecol</i> 2005; 25: 221–226 ^d	75 821	90	5.2	1 : 12	4.3	FPR = 5%
Wøjdemann <i>et al.</i> , <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2005; 25: 227–233	6 441	91	2.1	1 : 13	1.7	Risk > 1 : 250
Centini G <i>et al.</i> , 2005. <i>Prenat Diagn</i> ; 25: 133–6.	408	100	14.7	1 : 11	14.7	Risk > 1 : 250
Malone FD <i>et al.</i> , 2005. <i>N Engl J Med</i> 353; 19: 2001–11	38.167	85	5.0	1 : 19	0.3	FPR = 5%
Wald NJ <i>et al.</i> , 2003. <i>J Med Screen</i> 10; 56–104	47.053	85	6.1	1 : 32	0.2	DR = 85%
CCT						
Borrell A <i>et al.</i> , 2004. <i>Prenat Diagn</i> ; 24: 541–545	2 765	88	3.3	1 : 13	2.9	Risk > 1 : 250
Schiøtt <i>et al.</i> , Present paper	881	100	3.2 (2.6 ^a)	1 : 6 (1 : 3 ^b)	6.8‰ (13‰ ^c)	Risk > 1 : 400 <i>at term</i>

^a FPR, if other aneuploidies than T21 are not considered to be false-positive.
^b PPV of any aneuploidy.
^c Prevalence of any aneuploidy.
^d Women with intermediate risk (1 : 101–1 : 1000) had supplementary USS risk-assessment; nasal bone, tricuspid regurgitation.

Este envía el resultado en 1 semana aproximadamente y la paciente debe regresar para el asesoramiento y entrega de resultados. Y la tercera forma y probablemente la mejor, se toma la muestra de sangre entre la semana 9 y 10 de gestación y se remite a un laboratorio

de referencia y cuando la paciente asiste a la ecografía entre la semana 11 y 12 se realiza el cálculo de riesgo y el asesoramiento genético. Esta última ofrece varias ventajas, la sensibilidad de la PAPP-A (figura 2.) es mayor entre la semana 9 y 10 disminuyendo las tasas de falsos positivos (Borrell et al 2004), las muestras se remiten a un laboratorio de referencia lo que garantiza la calidad y disminuye el costo de las pruebas y las pacientes que requieren de procedimientos invasivos también los pueden realizar en esa visita (Norton ME. 2010). En la figura 2 se observa la distribución bivariada de la PAPP-A en el primer y segundo trimestre. El círculo rojo obedece a los casos de SD y el círculo negro a los casos normales. En la semana 10 de embarazo estos dos círculos son claramente distinguibles en cambio a medida que progresa la gestación y en el segundo trimestre existe sobrelapamiento que dificulta distinguir a las dos poblaciones (Spencer et al 2007).

Fig. 2 Distribución bivariada de log MoM PAPP-A en primer y segundo trimestre (Spencer et al 2007).



En el desarrollo de algoritmos de riesgo para el tamizaje combinado de primer trimestre se han realizado diferentes estudios con distintos puntos de corte. En la tabla 4 (Nicolaides et al., 2005) se describen las tasas de detección de SD y otras aneuploidías y tasas de falsos positivos para diferentes puntos de corte en calculo de riesgo del tamizaje combinado de primer trimestre. Por ejemplo, para un punto de corte de 1 en 300, que es que se usa en la mayoría de instituciones, este será positivo en el 5.2% de los embarazos normales, en el 92.6% de aquellos con trisomía 21, en el 88.5% con trisomía 18 o 13 y en el 85.6% con otras anomalías cromosómicas. Si el punto de corte se establece en 1 en 100, sería positivo en el 1.9% de los embarazos normales, en el 81.5% de aquellos con SD, 78.7% con trisomía 18 o 13 y 64.9% con otras alteraciones cromosómicas.

Tabla 4. Tasas de detección y falsos positivos para síndrome Down y otras aneuploidías en diferentes puntos de corte para el cálculo de riesgo del tamizaje combinado de primer trimestre. Nicolaides et al., 2005)

Estimated risk for trisomy 21	Total (n (%)) (n = 75 821)	Fetal karyotype (n (%))				
		Normal (n = 75 277)	Abnormal			
			All (n = 544)	Trisomy 21 (n = 325)	Trisomy 18 or 13 (n = 122)	Other (n = 97)
≥ 1 in 50	1128 (1.5)	737 (1.0)	391 (71.9)	244 (75.1)	91 (74.6)	56 (57.7)
≥ 1 in 100	1863 (2.5)	1439 (1.9)	424 (77.9)	265 (81.5)	96 (78.7)	63 (64.9)
≥ 1 in 150	2485 (3.3)	2036 (2.7)	449 (82.5)	274 (84.3)	102 (83.6)	73 (75.3)
≥ 1 in 200	3124 (4.1)	2662 (3.5)	462 (84.9)	281 (86.5)	104 (85.2)	77 (79.4)
≥ 1 in 300	4401 (5.8)	3909 (5.2)	492 (90.4)	301 (92.6)	108 (88.5)	83 (85.6)
≥ 1 in 500	7149 (9.4)	6647 (8.8)	502 (92.3)	308 (94.8)	109 (89.3)	85 (87.6)
≥ 1 in 1000	14 104 (18.6)	13 582 (18.0)	522 (96.0)	315 (96.9)	115 (94.3)	92 (94.8)
≥ 1 in 2000	25 835 (34.1)	25 301 (33.6)	534 (98.2)	320 (98.5)	120 (98.4)	94 (96.9)
≥ 1 in 5000	47 651 (62.8)	47 107 (62.6)	544 (100)	325 (100)	122 (100)	97 (100)
1 in > 5000	28 170 (37.2)	28 170 (37.4)	—	—	—	—

Cuando se analizan los embarazos con riesgos entre 1 en 101 y 1 en 1000, considerados como de riesgo intermedio, se encontró al 16.1 % de los embarazos normales y el 15.4% de los fetos con SD. Si a estas pacientes se les aplican marcadores ecográficos adicionales como la ausencia de hueso nasal o flujo del ductus venoso o regurgitación tricuspídea, cada

marcador identificará el 68%, 82% y 66% de los fetos con trisomía 21 respectivamente. Esto ha llevado a pensar que se deben establecer puntos de corte más bajos y realizar una segunda evaluación ecográfica al grupo de riesgo intermedio o directamente tamizar con mas marcadores en una misma ecografía con el objetivo de disminuir falsos positivos y procedimientos invasivos. El abordaje que se elija va a depender de los sobrecostos que esto genere y el entrenamiento del personal médico para este fin.

La estimación del riesgo necesita ajustes en los niveles de PAPP-A y la fracción libre de B-hCG para variables como peso materno, etnia, estado de fumadora y método de concepción (técnicas de reproducción asistida) (Spencer et al., 1999, Wenstorm K., 2005, Weisz et al., 2006). Existen algunos estudios realizados en población colombiana que sugieren que los niveles de PAPP-A son más bajos que en la población caucásica y que esto podría llevar a un aumento en la tasa de falsos positivos y un mayor número de procedimientos invasivos innecesarios.

Adicionalmente, los niveles bajos de PAPP-A se han visto relacionados con un aumento en el riesgo de estas pacientes, con cariotipos normales, a desarrollar pre-eclampsia (Spencer et al. 2008a), parto pretérmino, aborto y muerte fetal (Leung et al 2008, Spencer 2008b, Barrett 2008).

2.4.1 MARCADORES BIOQUIMICOS

La concentración de los marcadores bioquímicos varía con la progresión del embarazo y es por esto que se expresan en múltiplos de la mediana (MoM), una razón del valor de la mediana observada en un embarazo normal de la misma edad gestacional. Las distribuciones de los valores de los MoM tanto en fetos normales como aquellos con SD

siguen una distribución Gaussiana cuando estos sufren una transformación logarítmica. Como con todos los marcadores con esta distribución, existe la posibilidad de solapamiento de las dos poblaciones, pero es posible establecer con esta distribución, la probabilidad de que algún resultado proveniente de alguna población tenga SD. Posteriormente, se estima el riesgo individual multiplicando el riesgo a priori basado en la edad materna con la razón de probabilidad. Desafortunadamente no existe un marcador único con el suficiente poder discriminatorio así que se deben asociar varios (Spencer et al 2007). En la tabla 5 se detallan los valores de los MoM de los marcadores de primer trimestre. Cuando la PAPP-A se usa como marcador único en combinación con edad materna a una tasa fija de falsos positivos del 5% la tasa de detección es del 48% al 53% y para la B-HCG del 42% al 46% para muestras entre la 10 y la 13.6 semanas de gestación.

	NT	CRL	FHR	Free β -hCG	PAPP-A
Trisomy 21	↑ 2.5	↔	↑	↑ 2.2	↓ 0.5
Trisomy 18	↑ 3.5	↓	↓	↓ 0.3	↓ 0.5
Trisomy 13	↑ 2.5	↔	↑	↓ 0.5	↓ 0.3
Turner's	↑ 7.0	↔	↑	↔	↓ 0.5
Triploidy I	↑ 2.5	↔	↓	↑ 8.0	↓ 0.8
Triploidy II	↔	↓	↓	↓ 0.2	↓ 0.1

Cuando se combinan las dos esta aumenta al 67%. Así pues observamos que la PAPP-A se encuentra disminuida por debajo de 0.5 MoM en todas las alteraciones cromosómicas excepto en la triploidía I que es inferior a 0.8MoM. La B-HCG es más variable y se encuentra elevada en el SD y triploidía I y disminuida en el resto de ellas.

2.4.1.1 PROTEÍNA PLASMÁTICA A DEL EMBARAZO

La PAPP-A es una proteasa de la proteína ligadora-4 del factor de crecimiento como insulina (insulin-like growth factor –IGF- binding protein-4) sintetizada en el sincitiotrofoblasto. Con niveles bajos de PAPP-A, aumenta la proteína ligadora del IGF por lo que este último disminuye (Dugoff L. 2010). Estos factores de crecimiento regulan el crecimiento del trofoblasto controlando el consumo de aminoácidos y glucosa. Además, juegan un papel en la regulación autocrina y paracrina de la invasión trofoblástica a la decidua (Giudice et al., 2020). Es por esto, que niveles bajos de PAPP-A se han asociado a condiciones relacionadas con alteraciones en la invasión trofoblástica como preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino (Quing She et al 2007). Las razones por las que existen variaciones entre las poblaciones no están del todo claras, puede deberse a factores genéticos en el metabolismo de la misma, unión a proteínas o cambios post-traduccionales en la proteína.

2.4.2 MARCADORES ECOGRAFICOS: SONOLUCENCIA NUCAL

La sonolucencia nucal (SN) es la medición de una colección subcutánea de líquido en la zona posterior del cuello fetal y fue descrita por Nicolaides ya hace mas de 20 años (Nicolaides K. et al 2005). Es una medida que depende de la edad gestacional del feto y longitud céfalo-caudal (LCC), aumenta entre un 15 a 20% semanalmente (Comstock CH. et al. 2006) y su medición se realiza siguiendo un protocolo específico dictado por la Fundación de Medicina Fetal de Londres, como se describe en la tabla 6 y se observa en la figura 3. (Nyberg D.A., et al. 2006).

Tabla 6. Criterios para una adecuada toma de la sonolucencia nuchal (Nyberg D.A., et al. 2006).

1. Crown-rump length between 45 mm and 84 mm
2. Sagittal view that shows the nuchal measurement and face with the fetus in neutral position
3. Magnification so that only the upper two thirds of the fetus is included on the image
4. Distinguishing nuchal membrane from the amnion
5. Measuring maximal subcutaneous translucency overlying the neck
6. Identifying causes of falsely increased nuchal translucency measurements, including fetal extension, and nuchal cord

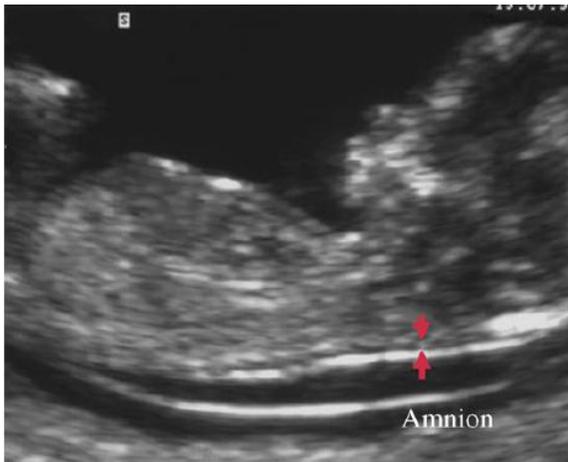


Figura 3. Sonolucencia nuchal

La imagen debe estar magnificada 75% y se deben observar las estructuras faciales. Es importante la colocación de los calipers y la diferenciación del amnios. Asimismo la posición de la cabeza fetal debe ser neutra para evitar alteraciones en la medición.

Se deben realizar 3 medidas y sacar un promedio.

Cuando se utiliza como marcador único en el primer trimestre posee una sensibilidad del 70 al 75% para detección de síndrome Down (SD) con una tasa de falsos positivos del 5% y actualmente la recomendación es asociarla a los análisis séricos PAPP-A y B-hCG. Sin embargo, un estudio realizado por Comstock et al en más de 36.000 mujeres, concluye que fetos con SN >3.0mm deben ir a procedimientos invasivos sin tamizaje serológico ya no existe beneficio porque no cambia el riesgo, siempre será positivo (Comstock CH. et al. 2006). El Consorcio FASTER estableció que existe una diferencia importante entre la SN aumentada y el higroma quístico, esta última confiere una probabilidad del 50% de

aneuploidía ameritando procedimientos diagnósticos inmediatos y no se beneficia del tamizaje serológico tampoco.

Asimismo, el aumento en la sonolucencia nuchal se ha visto relacionado no solo a SD y otras aneuploidías pero a cardiopatías congénitas, displasias esqueléticas y varios síndromes genéticos (Souka A. et al. 2005, Bahado-Singh R.O., et al. 2005); y como se observa en la tabla 7, a medida que aumenta la medida de la SN también lo hace el riesgo de hallazgos patológicos en el feto euploide. Así pues, la probabilidad de obtener un recién nacido sano es del 70% con SN de 3.5 – 4.4 mm, del 50% con SN de 4.5 – 5.4mm, 30% con SN de 5.5 – 6.4 mm y 15% con SN de más de 6.5 mm (Souka et al 2005).

Tabla 7. Relación entre la medida de la SN y aneuploidías, muerte fetal y malformaciones fetales (Souka et al 2005).				
Nuchal translucency	Chromosomal defects ²	Fetal death ⁸⁻¹⁰	Major fetal abnormalities ⁸⁻¹⁰	Alive and well
< 95th centile	0.2%	1.3%	1.6%	97%
95th-99th centiles	3.7%	1.3%	2.5%	93%
3.5-4.4 mm	21.1%	2.7%	10.0%	70%
4.5-5.4 mm	33.3%	3.4%	18.5%	50%
5.5-6.4 mm	50.5%	10.1%	24.2%	30%
> 6.5 mm	64.5%	19.0%	46.2%	15%

In the last column is the estimated prevalence of delivery of a healthy baby with no major abnormalities.

La medida de la SN no debe ser tomada como método de tamizaje para cardiopatías congénitas ya que su sensibilidad y valor predictivo positivo es bajo para este fin. Sin embargo, mediciones por encima de 2.5 MoM debe ser considerada una indicación para ecocardiograma fetal más adelante durante el control prenatal (Simpson et al. 2007).

2.4.3 FACTORES QUE AFECTAN EL RESULTADO DEL TAMIZAJE DEL PRIMER TRIMESTRE

2.4.3.1 RAZA

Está bien documentado como existen variaciones en las concentraciones de los marcadores de segundo trimestre dependiendo del origen étnico de las pacientes. Según los diferentes estudios la mediana de los MoM corregidos para peso en población caucásica de la B-HCG es 1.038 (95% CI 1.033-1.044) y para la PAPP-A es 1.029 (CI 1.024 – 1.034). Cuando se analizan las diferentes poblaciones, en los MoM corregidos para la población afrocaribeña se observa un aumento del 11% para la B-HCG y un 55% para la PAPP-A. En las mujeres asiáticas se observó una disminución del 7.5% para la B-HCG y un aumento del 8% para la PAPP-A y en las orientales un aumento de un 9% para PAPP-A y 6% para la B-HCG. Cuando se comparan estos grupos a la población caucásica, todas las variaciones fueron estadísticamente significativas. En las tablas 8,8A y 8B se detallan los valores hallados en cada grupo étnico (Spencer K., et al. 2005a). Las diferencias en las medidas de la SN no fueron significativas como para crear factores de corrección. Es importante resaltar, que antes de realizar las correcciones por raza las tasas de detección son más bajas en todas las poblaciones, afrocaribeña (3.7% vs 5.6%), asiática (4.3% vs 5.6%) y oriental (4.9% vs 5.6%) y después de las correcciones todas son similares. Otro estudio realizado por Krantz et al. arroja resultados diferentes, para la B-HCG, un aumento del 16% en afrocaribeñas, disminución del 6% en asiáticas y del 9% en hispanas. Para los MoM de la PAPP-A, los valores no fueron significativamente diferentes excepto en la población afrocaribeña en donde el aumento fue del 35%. Como conclusión en este estudio las tasas de falsos positivos después de estos ajustes no fueron muy diferentes 2.6% vs 2.8% en mujeres jóvenes y 12.7% vs 12.2% en mujeres mayores (Krantz et al. 2005). Otro estudio realizado por Kagan et al. también concluye que hay cambios importantes en los análisis séricos

relacionados a la etnia de las pacientes pero también con valores diferentes de los dos estudios anteriores (Kagan et al 2008).

Tabla 8. Variación en los marcadores bioquímicos de acuerdo a la raza en comparación con caucásicos – Mujeres afrocaribeña. (Spencer K., et al. 2005a).

Marker	Non-weight corrected	Weight corrected	Ratio of weight corrected: non-weight corrected MoM
Free β -hCG	1.082	1.107	1.02
PAPP-A	1.487	1.553	1.04

Tabla 8a. Variación en los marcadores bioquímicos de acuerdo a la raza en comparación con caucásicos – Mujeres asiáticas . (Spencer K., et al. 2005a).

Marker	Non-weight corrected	Weight corrected	Ratio of weight corrected: non-weight corrected MoM
Free β -hCG	1.002	0.925	0.92
PAPP-A	1.187	1.082	0.91

Tabla 8b. Variación en los marcadores bioquímicos de acuerdo a la raza en comparación con caucásicos – Mujeres Orientales . (Spencer K., et al. 2005a).

Marker	Non-weight corrected	Weight corrected	Ratio of weight corrected: non-weight corrected MoM
Free β -hCG	1.142	1.061	0.93
PAPP-A	1.232	1.093	0.88

Los estudios anteriores permiten concluir que existen diferencias étnicas importantes que deben ser tenidas en cuenta a la hora de ajustar los MoM de los análisis séricos y por ende los cálculos de riesgo pero aun faltan estudios que permitan concluir cual y como debe ser

este ajuste y probablemente cada población debe tener sus propios estudios para realizarlos (Palomaki et al 2009).

2.4.3.2 PESO MATERNO

La mayoría de estudios coinciden en que el peso materno es inversamente proporcional a la concentración de analítos séricos. En promedio, por cada 30 libras de peso o 13.6 kg. los MoM's de la B-HCG pueden disminuir entre un 15% -18% y los de la PAPP-A entre el 25% - 40% (Krantz et al 2005). En un estudio de Spencer et al comparan dos técnicas de ajuste, regresión logarítmica linear o reciproca para la tasa de detección y tasa de falsos positivos, y la regresión logarítmica linear parece disminuir más la tasa de falsos positivos de 7% a 6.5% usando un punto de corte de 1 en 100 como se observa en la tabla 9 (Spencer K., et al 2003).

En conclusión, el peso materno afecta los MoM de los analítos séricos de primer trimestre ya que medida que aumenta el peso disminuyen las concentraciones de los mismos. Esto no tiene un impacto grande sobre los puntos de corte y disminuye en 2% la tasa de falsos positivos cuando este se ajusta, pero en el caso individual de cada paciente esto podría afectar su forma de tomar decisiones respecto a procedimientos invasivos (Spencer et al 2003).

2.4.3.3 DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE

En mujeres embarazadas con Diabetes Mellitus insulino-dependiente (DMID) los marcadores bioquímicos de segundo trimestre se encuentran disminuidos en aproximadamente en un 6% a 8%, esto puede ser porque en general, estas mujeres son 6 kg más pesadas que los controles y probablemente también con los niveles de hemoglobina

glicosilada ya que se ha observado que los niveles de esta última son inversamente proporcionales a los de alfa feto-proteína sérica materna (Spencer et al 2005b).

Tabla 9. Tasa de detección y de falsos positivos usando un punto de corte para calculo de riesgo de 1 en 100 para edad materna y marcadores bioquímicos usando diferentes métodos para corrección de del peso. Número de casos afectados= 32010 y número de casos de trisomía 21=126(Spencer K., et al 2003).

Correction method		Biochemistry/ age only (number at risk (%))
No weight correction	False-positive rate (%)	2241 (7.0%)
	Detection rate (%)	84 (67%)
Log-linear	False-positive rate (%)	2094 (6.5%)
	Detection rate (%)	84 (67%)
Reciprocal-linear	False-positive rate (%)	2259 (7.1%)
	Detection rate (%)	84 (67%)

En un estudio publicado por Spencer et al con más de 33.000 mujeres, los valores de los MoM's de la B-HCG se encontraron disminuidos en un 18% y los de la PAPP-a en 11%, sin embargo, al igual que otras publicaciones, concluye que se necesita de mas estudios para confirmar si estos valores ameritan un reajuste en los cálculos de riesgo de aneuploidía (Palomaki et al 2009).

2.4.3.4 ESTADO DE FUMADORA

Varios estudios han demostrado los efectos del cigarrillo sobre los marcadores séricos de segundo trimestre, aumenta los niveles de alfa feto-proteína y disminuye los de estriol y HCG (Ardawi 2007). En el primer trimestre del embarazo la PAPP-A está reducida en un 18% y la B-HCG en 3%, en embarazos normales. Sin embargo, en los embarazos con SD, la B-HCG se disminuye en un 13%, la PAPP-A aumenta un 6% y no hay efecto sobre la

medida de la SN. Por lo anterior, es importante corregir estos factores para evitar la disminución en las tasas de detección y el aumento en la tasa de falsos positivos (Spencer K., et al. 2004). Las razones por las que el cigarrillo afecta los marcadores bioquímicos no es del todo comprendida pero existen teorías al respecto. El cigarrillo puede afectar la barrera hemato-placentaria estropeando el intercambio feto-placentario de analítos hacia el torrente sanguíneo, asimismo, el sinsitiotrofoblasto debe sufrir apoptosis y este proceso es inhibido por el cigarrillo modificando aun más dicho intercambio (Ardawi A et al 2007). Sin embargo, estos cambios no son dosis-dependiente (Spencer K. et al 2005, Kagan et al., 2007).

La corrección de los múltiplos de la mediana de los marcadores bioquímicos para el estado de fumadora no tiene un impacto sobre los puntos de corte y las tasas de detección de la población general pero si en el caso individual de cada paciente y esto podría afectar su forma de tomar decisiones respecto a procedimientos invasivos (Spencer K. et al 2007, Palomaki et al 2009).

2.4.3.5 TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (TRA)

Los embarazos concebidos con técnicas de reproducción asistida (TRA) acarrear unas condiciones especiales. La receptividad de las pacientes hacia los procedimientos invasivos es menor, en comparación con los embarazos espontáneos, debido a los riesgos inherentes a los mismos, además suelen ser mujeres mayores con una mayor tasa de embarazos múltiples. Estos son factores importantes a la hora de realizar y analizar un tamizaje.

El tamizaje sérico de segundo trimestre para trisomía 21 nos reveló que en mujeres embarazadas con TRA, con fetos únicos, la tasa de falsos positivos era mayor debido a que

estas técnicas alteran los valores séricos normales de los análisis evaluados. Los niveles de HCG y de estriol no conjugado se encuentran elevados en un 20% y 10% respectivamente y la alfa feto-proteína disminuida en un 5% respecto a las mujeres embarazadas espontáneamente (Natasa et al 2006). Ya que estos valores son muy semejantes a los de las mujeres embarazadas con fetos con SD, ellas tienen 2 a 3 veces más riesgo de ser catalogadas como “positivas” en una prueba de tamizaje de segundo trimestre. Estas diferencias probablemente se deban al mayor número de cuerpos lúteos, múltiples sitios de implantación o a los medicamentos utilizados.

Los estudios existentes en la literatura no son concordantes respecto a los valores de los análisis séricos de primer trimestre (Natasa et al 2006, Weisz et al 2003). La mayoría de estudios concluyen que después de ajustar la edad materna, la tasa de falsos positivos no se aumenta de manera significativa en mujeres embarazadas con TRA-IVF (fertilización *in vitro*) (Liao et al 2001, Orlandi et al 2002, Natasa et al 2006). Sin embargo, la probabilidad (OR) de una prueba positiva en las pacientes sometidas a ICSI se aumenta 2.7 veces (95% CI 1.095, 6.988) ya que los valores de la PAPP-A se encontraron disminuidos y esto explica la mayor tasa de falsos positivos (Hui et al 2005, Natasa et al 2006). Asimismo, se ha observado que las mujeres sometidas a ICSI tienen niveles más elevados de inhibina A y estos son inversamente proporcionales a los de PAPP-A; la SN y los de B-HCG no varían. Las pacientes que no son tratadas con estimulación ovárica y son transferidas con embriones congelados, tienen valores similares de inhibina A y PAPP-A a los embarazos espontáneos. Esto puede explicar que los niveles de inhibina A están relacionados al número de oocitos captados y por ende al número de cuerpos lúteos y que esta a su vez,

inhiba a la PAPP-A. También se ha sugerido que estas diferencias en los valores de PAPP-A en los diferentes estudios pueden deberse a la causa subyacente de infertilidad y a la placentación tardía en los casos de ICSI (Orlandi et al 2001).

En conclusión, los valores de los marcadores séricos de primer trimestre en mujeres embarazadas con TRA pero sin estimulación ovárica, no varían significativamente respecto a las pacientes con embarazos espontáneos. Sin embargo, a mayor número de oocitos captados, menores son los niveles de PAPP-A, sugiriendo que los múltiples cuerpos lúteos secretan sustancias que modifican los marcadores (Natasa et al 2006).

2.4.3.6 EMBARAZOS MÚLTIPLES

El riesgo de aneuploidía es motivo de preocupación en los embarazos gemelares ya que se presentan con mayor frecuencia y cada vez más en mujeres mayores; por el aumento en las TRA. Tradicionalmente, el riesgo estimado para embarazos gemelares dicigóticos era el doble del estimado para su edad, lo que aumentaba la proporción de procedimientos invasivos. Por lo anterior, los embarazos gemelares se benefician de agregar a la medida de la SN los marcadores bioquímicos PAPP-A y B-HCG. Con esta medida, las tasas de detección se mantienen pero la tasa de falsos positivos se disminuyen del 14.3% a 5.1% de embarazos y de 8,6% a 3.6% de los fetos (Goncé et al 2005).

En los embarazos gemelares el tamizaje combinado de primer trimestre puede realizarse obteniendo tasas de detección similares a las obtenidas en embarazos sencillos si se ajustan los MoM's de los análisis séricos y la corionicidad del embarazo. Adicionalmente, este ofrece una ventaja importante sobre el segundo trimestre, que si bien también usa un valor de análisis séricos, la SN es individual para cada feto alcanzando tasas de detección del

80% con falsos positivos del 5%. Los valores de los MoM's de la B-hCG se encuentran aumentados respecto a los embarazos sencillos, casi al doble, lo mismo que los de la PAPP-A de los gemelos dicoriónicos. Sin embargo, en los gemelos monocoriónicos los valores de PAPP-A están disminuidos respecto a los gemelos dicoriónicos. Así pues, los ajustes para la B-hCG se hacen dividiendo los valores corregidos de MoM's por 2.023 y para PAPP-A se requieren dos factores, -2.192 para gemelos dicoriónicos y 1.788 para monocoriónicos (Spencer K et al 2008c). En la tabla 10 se detallan los diferentes MoM's para los dos análisis séricos obtenidos en diferentes estudios (Goncé et al 2005).

2.4.3.7 SANGRADO VAGINAL

En general, cuando ocurre un sangrado vaginal y este no termina en aborto, las causas del mismo, en la mayoría de ocasiones, son desconocidas. La disrupción vascular en la interfase feto-materna podría disminuir el transporte feto-placentario de las proteínas séricas maternas y diversos estudios han demostrado como este antecedente afecta las

Study	Twin pregnancies (n)	Median MoM β -hCG	Median MoM PAPP-A
Spencer (2000)	159	2.10	1.86
Niemimaa <i>et al.</i> (2002)	67	1.85	2.36
Orlandi <i>et al.</i> (2002)	30 (AR ^a)	1.72	1.61
Spencer <i>et al.</i> (2003)	206	2.15	1.93
Bersinger <i>et al.</i> (2003)	68	1.87	1.87
Mashiach <i>et al.</i> (2004)	93	2.18	2.38
Present Study	98	1.57	1.96

^a AR: assisted reproduction.

concentraciones de alfa feto-proteína tanto en el primer como segundo trimestre (Heinig J. et al. 2007). Sin embargo, esto no ocurre con los marcadores de primer trimestre. Existen

varios estudios que demuestran que aunque se aumentan los niveles de B-hCG no existe diferencia significativa entre los valores de los MoM's de la SN, PAPP-A y B-hCG de mujeres con sangrado vaginal en el primer trimestre del embarazo respecto a las que no lo presentaron. Asimismo, los niveles de PAPP-A no varían en este grupo de mujeres y tampoco se encontró relación con la magnitud del sangrado vaginal. Existen teorías que buscan explicar este fenómeno. La disminución en la oxigenación tisular, como la causada por un hematoma de la placa corial, es un estímulo importante para la producción de hCG por parte de citotrofoblasto *in vitro*. La hCG además de regular la esteroidogénesis, estimula la migración e invasión del citotrofoblasto por la adenilato ciclasa y fosfolipasa C, lo que podría ser un mecanismo protector del embarazo frente a un hematoma corial (Zygmund et al. 2005). Esto también explicaría porque los niveles de PAPP-A no varían cuando el embarazo no termina en aborto pero si se encuentran disminuidos en aquellas pacientes en si lo hacen.

En conclusión, los valores de B-hCG se encuentran aumentados en las pacientes con antecedente de sangrado vaginal en el primer trimestre pero esto no afecta significativamente los valores de los MoM's de la SN, PAPP-A y B-HCG por lo que en la actualidad no es necesario realizar ajustes en los cálculos de riesgo para este antecedente ya que no afecta la sensibilidad ni la tasa de falsos positivos del tamizaje (Heinig et al 2007, Spencer et al 2010).

2.4.4 PRONÓSTICO PERINATAL Y TAMIZAJE DE PRIMER TRIMESTRE

Un número importante de estudios han relacionado los valores bajos en los MoM's de los marcadores séricos de primer trimestre y el resultado perinatal adverso como preeclampsia,

restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, óbito fetal y aborto (Quing She et al 2007, Dugoff L. 2010). MoM's de PAPP-A por debajo del percentil 5 o menores a 0.4 MoM aumentan el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino antes de las 34 semanas de gestación, preeclampsia y aborto antes y después de las 24 semanas en 3.7, 2.4, 3.7, 3.7 y 1.9 veces respectivamente (Spencer K. et al 2008b). A pesar de estas asociaciones estadísticamente significativas, la sensibilidad y valores predictivos positivos son muy bajos para que puedan ser utilizados clínicamente como pruebas de tamizaje para esas condiciones. En la tabla 11 se resumen las asociaciones entre los niveles bajos de MoM's de los marcadores tanto de primer como de segundo trimestre y el resultado perinatal adverso (Dugoff L. 2010). Asimismo, a medida que el número de marcadores anormales, aumenta la posibilidad de un evento adverso.

Tabla 11. Asociación entre marcadores de aneuploidía y resultado perinatal adverso (Dugoff L.

	Preeclampsia	Birthweight Less Than 10th Percentile	Preterm Birth	Fetal Death at or Before 24 wk	Fetal Death After 24 wk
PAPP-A (<0.42 MoM)	+/++	++/+++	+(32 wk or less) ++(less than 34 wk)	++	++/+++
Free β -hCG (<0.21 MoM)	-	-/++	-	+++	-
AFP (>2.0 MoM)	-	++	-(32 wk or less) +(37 wk)	+++	-/+++
hCG (>2.0 MoM) [†]	-	-	-	-	-(greater than 24 wk) +++ (greater than 500 g)
uE3 (<0.5 MoM)	-	+/++	-	+++	-
Inhibin A (> 2.0 MoM)	++	+	++	-	++

PAPPA, pregnancy-associated plasma protein-A; MoM, multiples of the median; AFP, alpha-fetoprotein; uE3, unconjugated estriol.
+, adjusted odds ratio (OR) greater than 1.0; ++, adjusted OR greater than 2.0; +++ adjusted OR greater than 3.0; -, adjusted OR not significant ($P \geq .05$).
* The information in the table is based on the studies, which were referenced in this article, that included data on adjusted odds ratios.^{3,14,19,20,21,45,55}
[†] Although an isolated human chorionic gonadotropin (hCG) was not significantly associated with the adverse outcomes, a hCG level greater than 2.0 MoM was significantly associated with preeclampsia, birth weight less than the 10th percentile for gestational age, preterm birth 32 weeks or less, and early and late fetal loss.⁴⁵

En la actualidad no existe consenso sobre el manejo de estas pacientes con marcadores aneuploidías anormales con cariotipo, la recomendación podría ser realizar Doppler de

arterias uterinas en la semana 24 de gestación ya que este ha demostrado ser útil en el tamizaje de alteraciones relacionada a la invasión trofoblástica anormal. Algunas de las recomendaciones recientes hablan de que las pacientes con bajos niveles de PAPP-A (valores inferiores al percentil 5) en combinación con niveles elevados de Alfa fetoproteína sérica materna en segundo trimestre (valores superiores al percentil 95) deben ser monitoreadas en busca de restricción del crecimiento intrauterino (Goetzl L. 2010). Asimismo, la educación a los pacientes para reconocer signos y síntomas relacionados a las patologías antes descritas es también un punto importante. En la tabla 12 se describen algunas de las recomendaciones de acuerdo al marcador que se encuentra alterado (Dugoff L. 2010).

2.4.5 NUEVOS MARCADORES ECOGRAFICOS DE ANEUPLOIDIAS

2.4.5.1 DUCTUS VENOSO

Se ha observado que una gran proporción de los fetos con SD en el primer trimestre presentan un flujo anormal del ductus venoso, demostrándose velocidades reducidas de fin de diástole correlacionadas con la contracción auricular (onda A), que se traduce en flujo ausente o reverso en el Doppler o un índice de pulsatilidad aumentado en las venas (PIV) (Borrell et al 2005). Estudios realizados por A. Borrell y su grupo demuestran que el PIV aumenta 1.7 veces en fetos con SD y no existe correlación entre este marcador y la medida de la SN y los marcadores séricos. El incluir el Doppler de ductus venoso al tamizaje con SN y marcadores séricos en el primer trimestre con una tasa fija de falsos positivos del 5% aumenta la tasa de detección del 88% al 92% (Borrell et al 2006). Asimismo, se ha observado una onda a reversa en el 3.2% de los fetos euploides y en el 66.4% de los fetos con SD, 58% en aquellos con trisomía 18, 55% con trisomía 13 y 75%

Tabla 12. Recomendaciones de manejo para pacientes con marcadores de aneuploidía anormales en primer y segundo trimestre pero sin alteraciones cromosómicas (Dugoff L. 2010).

Maternal Serum Analyte	Trimester	Cutoff*	Management Recommendations
PAPP-A	First	Less than 0.4 MoM	Patient counseling regarding anticipated fetal activity in the late second and third trimester
hCG	Second	Greater than 3.0 MoM	Patient counseling regarding the signs and symptoms suggestive of preterm labor and preeclampsia [†]
Inhibin A	Second	Greater than 2.0 MoM	Consider ultrasound assessment of fetal growth in the late second and third trimester
uE3	Second	Less than 0.5 MoM	
AFP	Second	Greater than 2.0 MoM	Patient counseling regarding anticipated fetal activity in the late second and third trimester Patient counseling regarding the signs and symptoms suggestive of preterm labor and preeclampsia Consider ultrasound assessment of fetal growth in the late second and third trimester [‡] If there is evidence of a low-lying placenta/placenta previa in the second or third trimester, the potential diagnosis of placenta accreta should be considered
uE3	Second	Less than 0.25 MoM	Counseling and/or further genetic evaluation for disorders such as Smith-Lemli-Opitz syndrome and steroid sulfatase deficiency

PAPPA, pregnancy-associated plasma protein-A; MoM, multiples of the median; hCG, human chorionic gonadotropin; uE3, unconjugated estriol; AFP, alpha-fetoprotein.
 *The actual MoM values reported for each analyte may vary for different labs.
[†] This does not apply to women with isolated low uE3 levels.
[‡] If a diagnosis of intrauterine growth restriction is established, the patient may benefit from fetal Doppler velocimetry studies including the umbilical arteries and middle cerebral artery.⁷²

con síndrome Turner. También, los datos combinados de 6 estudios concluyen que se observó un flujo anormal en el ductus venoso en el 5% de los fetos normales y en el 82.4% de los fetos con SD por lo que la razón de probabilidad (LR) para este marcador fue de 16.5. Si se incluye el Doppler de ductus venoso en el tamizaje se diagnosticaría el 96%,

92%, 100% y 100% de las trisomías 21, 18,13 y síndrome Turner respectivamente con una tasa de falsos positivos del 3% (Maiz et al 2009).

2.4.5.2 HUESO NASAL

La ausencia de hueso nasal es un marcador de SD en población de alto riesgo (Odibo et al, 2004) y fue descrito por Cicero et al en el año 2000 y como en el caso de la SN su medición debe realizarse bajo un protocolo estandarizado para evitar variaciones interobservador (figura 4) (Cicero et al 2001). Un estudio publicado por Orlandi et al con 2200 pacientes mostró que en el 53.3% de los fetos con SD el hueso nasal estaba ausente (95% CI 26.6%,78.7%) vs en el 0.4% de los fetos euploides (95% CI 0.2%,0.7%) (Orlandi et al 2005). Así pues, concluyen que si se agregara la presencia o ausencia del hueso nasal al tamizaje combinado tradicional de primer trimestre la tasa de detección mejoraría de 87% a 90% y una disminución en la tasa de falsos negativos de 4.3% a 2.5% como se observa en la tabla 13 (Orlandi et al 2005).

Figura 4. Imagen ultrasonográfica del Hueso nasal (Cicero et al 2001).

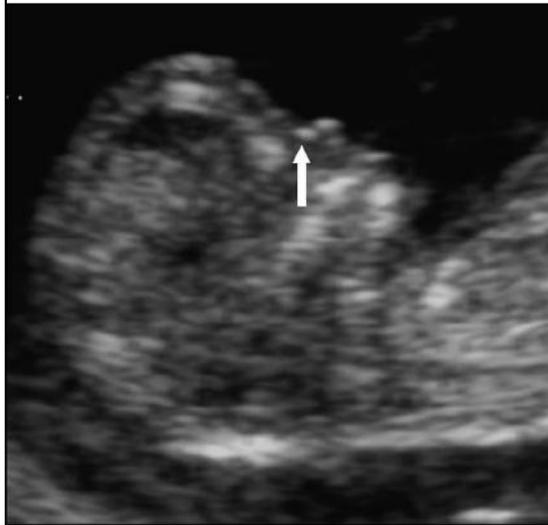


Figure 1 Ultrasound image of absent nasal bone (no echogenic line below skin).



Figure 2 Ultrasound image of present nasal bone with echogenic line below skin.

Tabla 13. Tasa de detección y tasas de falsos positivos para SD con el tamizaje combinado de primer trimestre con y sin la evaluación del hueso nasal usando un punto de corte de 1 en 250. (Orlandi et al 2005).

Gestational age at blood draw	Standard first-trimester screening		Standard first-trimester screening + nasal bone	
	False-positive rate (%)	Detection rate (%)	False-positive rate (%)	Detection rate (%)
10 wk 0 d	4.1	90	2.4	92
11 wk 1 d	4.3	88	2.5	91
12 wk 0 d	4.5	86	2.5	90
13 wk 0 d	4.4	85	2.5	89
13 wk 6 d	4.4	85	2.4	89
Average	4.3	87	2.5	90

Standard first-trimester screening includes maternal age, free beta hCG, PAPP-A, and nuchal translucency. Gestational age at ultrasound anywhere between 11 weeks 1 day and 13 weeks 6 days.

Al igual que la mayoría de los marcadores involucrados en las pruebas de tamizaje de primer trimestre, en la medición del hueso nasal también es importante el origen étnico de las pacientes. Un análisis de regresión multivariado realizado por Prefumo et al mostró que las mujeres de origen afrocaribeño tienen un riesgo mayor de presentar ausencia del hueso nasal (odds ratio 2.33). Ellos concluyen que existe una variación en la visualización del hueso nasal durante el primer trimestre del embarazo de acuerdo al origen étnico de la paciente y que probablemente se deben hacer correcciones para integrar este marcador al cálculo de riesgo (Prefumo et al 2005). Sin embargo, estudios recientes reportan una baja sensibilidad para este marcador para síndrome Down, 41.9% en comparación con la de la SN de 90.3% (Sepulveda et al 2007). Esto puede explicarse por variaciones en la etnicidad de las pacientes y además a que gracias a los equipos de ultrasonido de alta resolución que existen en actualidad, los huesos nasales hipoplásicos pueden observarse y reportarse como presentes en fetos con síndrome Down. En este mismo estudio, el 92% de los fetos con ausencia de hueso nasal tenían alguna alteración cromosómica además el SD lo que arroja una tasa de falsos positivos muy baja de 0,2%. Asimismo, los datos combinados de nueve estudios, la ausencia del hueso nasal estaba ausente en el 1.4% de los fetos normales y en el 69% de los fetos con trisomía 21 por lo que el LR para este marcador fue de 49.3.

La identificación del hueso nasal es dependiente de la edad gestacional ya que la osificación es un proceso continuo y además existe cierto grado de subjetividad en la determinación de si este está presente o ausente porque una pequeña estructura hipocogénica puede ser considerada ausente para algunos sonografistas. Así pues, se propone en estudios recientes (Casasbuenas et al 2009) que la determinación debe realizarse midiendo el hueso. En el segundo trimestre, se ha observado que los fetos con trisomía 21 presentan en el 48% de los casos un hueso nasal presente pero hipoplásico en comparación con el 2,4% en fetos normales. En este estudio incluso se plantean los valores normales de la medición del hueso nasal en cada edad gestacional para mujeres latinoamericanas como se observa en la tabla 13^a.

Tabla 13a. Distribución de la longitud del hueso nasal en mm de acuerdo a la edad gestacional.

Gestational age (weeks + days)	n	Percentile				
		97th	95th	50th	5th	3rd
11 ⁺⁰ – 11 ⁺⁶	201	2.1	1.8	1.5	1.0	1.0
12 ⁺⁰ – 12 ⁺⁶	458	2.4	2.2	1.7	1.2	1.2
13 ⁺⁰ – 13 ⁺⁶	381	2.6	2.4	1.9	1.4	1.4

En conclusión, la presencia o ausencia del hueso nasal no debe ser usado como marcador único de aneuploidía y no debe reemplazar la SN en el tamizaje de primer trimestre pero si se agrega a este tamizaje puede aumentar la tasa de detección y disminuir la tasa de falsos positivos (Kagan et al 2009). Asimismo, debe tenerse en cuenta la medida del hueso nasal y

no solo su presencia ya que los huesos hipoplásicos podrían originar resultados falsos negativos.

2.4.5.3 REGURGITACIÓN TRICUSPÍDEA

El diagnóstico de regurgitación tricuspídea entre la semana 11 y 13+6 de gestación está basado en el uso de Doppler pulsado y la presencia de regurgitación durante por lo menos la mitad de las sístole y con velocidad mínima de 80cm/s³. Estos criterios son muy importantes para evitar diagnósticos confusos y es por esto que debe ser realizado por un ecocardiografista experto. Estudios recientes demuestran que este marcador puede estar presente en el 5.2% de los fetos normales y en el 67.3% de los fetos con SD por lo que se estima que el LR para este marcador es de 12.9 (Nicolaidis et al., 2005, Falcon et al., 2006).

2.3.2 TAMIZAJE DE SEGUNDO TRIMESTRE

Este está compuesto por el análisis de tres o cuatro marcadores séricos, la alfa-fetoproteína, estriol, hCG e inhibina A, en caso del cuádruple. Para cada marcador se han establecido los valores normales de los MoM's en fetos normales y con SD como se detalla en la tabla 14.

Tabla 14. Patrones de marcadores del segundo trimestre en aneuploidías comunes. (Spencer et al 2007).

Anomaly	AFP	HCG	Inhibin A	UE3
T21	Low	High	High	Low
T18	Low	Low	Small decrease	Low
T13	Small increase	Normal	Normal	Normal
Turner	Small decrease.	High/low ± hydrops	High/low ± hydrops	Small decrease
Other sex	Normal or high	Normal or high		Normal
Triploidy I	High	High		
Triploidy II	Normal	Low		

La tasa de detección para síndrome Down y trisomía 18 y 13 es de 69% para el triple marcador y 80% aproximadamente para el cuádruple según diferentes estudios (Tabla 15)

con una tasa de falsos positivos del 5% (un poco más baja para la trisomía 18 y 13) (Driscoll D., et al. 2009a, Anderson C., et al 2009). Adicionalmente, aquellas pacientes con elevación aislada de la alfa feto-proteína deben ser seguidas cercanamente por un aumento en el riesgo de resultado perinatal adverso (nivel de evidencia B) (Anderson C. et al. 2009).

	Detection Rate @ 5% False Positive Rate	
	SURUSS¹⁷	FASTER¹⁸
	Double markers:	
AFP + hCG	66%	—
Triple markers:		
AFP + hCG + uE3	74%	70%
Quad markers:		
AFP + hCG + uE3 + inh A	81%	81%

Results of two population-based studies. All gestations dated by crown-rump-length ultrasound measurement.

El tamizaje ultrasonográfico de segundo trimestre basado en marcadores ecográficos tiene una tasa de detección con ultrasonido para síndrome Down se encuentra entre el 50% y 75% con una tasa de falsos positivos del 5% al 15%. Sin embargo, el desempeño de la prueba depende de factores como la población estudiada, la edad gestacional, los marcadores utilizados y la experiencia del operador. El cálculo de riesgo se hace estimando la razón de probabilidad que es el cociente entre la sensibilidad y la tasa de falsos positivos. Esta razón se multiplica por el riesgo según la edad o el arrojado por el tamizaje serológico y se obtiene un nuevo estimado.

En general, se estima que la asociación de alteraciones estructurales ultrasonográficas a un tamizaje positivo aumenta nueve veces el riesgo de aneuploidía, en su ausencia solo tres y la asociación de marcadores aumenta este riesgo por dos (Driscoll D. et al 2009a). El

aumento en el pliegue nucal no tiene la misma connotación de riesgo que la sonolucencia nucal aumentada, sin embargo los fetos citogenéticamente normales requieren de seguimiento estricto ya si aumenta el riesgo de resultado perinatal adverso (Anderson C. et al 2009).

2.3.3. TAMIZAJE INTEGRADO Y SECUENCIAL: PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE

Se continúa realizando esfuerzos para mejorar las tasas de detección de aneuploidías y para esto también se han integrado los tamizajes de primer y segundo trimestre aumentando la sensibilidad del 92% al 96%. Cuando se reúnen los dos tamizajes existen tres aproximaciones: integrada, secuencial y contingente. En la forma integrada se realiza la prueba combinada en el primer trimestre y los resultados se guardan hasta que hace el cuádruple marcador y es entonces cuando se obtiene el resultado. Sin embargo, esta aproximación ofrece una gran desventaja y es la imposibilidad de diagnóstico temprano y la ansiedad que genera en las pacientes (Anderson C. et al 2009). En la aproximación secuencial, se realiza primero el combinado de primer trimestre y si este es positivo la paciente tiene la opción de procedimientos invasivos o realizar nuevamente tamizaje de segundo trimestre y realizar un nuevo cálculo de riesgo. Y por último, la contingente se establecen los puntos de corte y una zona gris, si el resultado del primer trimestre es positivo a la paciente se le ofrecen procedimientos diagnósticos, si es negativo fuera de la zona gris, no se realizan más pruebas pero si está en la zona gris se realizan las pruebas en segundo trimestre.

Así pues, existen diferentes maneras para tamizar a nuestras pacientes y estas se resumen en la tabla 16. Sin embargo, existen recomendaciones hechas por la ACOG y la BMA (Asociación Médica Inglesa) que se resumen en los siguientes puntos:

- A toda mujer embarazada se le deben ofrecer pruebas de tamizaje.
- El triple marcador en segundo trimestre o la medición de sonolucencia nuchal aislada no se deben recomendar.
- En el primer trimestre, el tamizaje combinado es el ideal.
- En el segundo trimestre, el cuádruple marcador es el recomendado, sin embargo la paciente que se presenta en el primer trimestre el combinado es el recomendado.
- Si no existe la posibilidad de realizar la medición de la SN lo recomendado es realizar la prueba serológica integrada.
- El tamizaje integrado o secuencial es el ideal pero se entiende que puede acarrear dificultades técnicas por deserción de los pacientes y por este motivo el combinado de primer trimestre es aceptable.

Tabla 16. Opciones antenatales de tamizaje y diagnóstico (Anderson et al. 2009)

<i>Test</i>	<i>Timing (weeks)</i>	<i>Detection rate of Down syndrome (%)</i>	<i>False-positive rate (%)</i>
First trimester			
Chorionic villus sampling	10 to 13	97.8	1 to 2
Nuchal translucency	10-4/7 to 13-6/7	70 to 71	3.5 to 5
hCG and PAPP-A	10 to 12	53 to 58	5
hCG, PAPP-A, and nuchal translucency	11 to 14	78.7 to 89	Less than 3 to 5
Second trimester			
Amniocentesis	16 to 18	99.4	0.1 to 0.6
Triple screen (hCG, maternal serum AFP, unconjugated estriol)	15 to 20	60 to 69	5
Quadruple screen (hCG, inhibin A, maternal serum AFP, unconjugated estriol)	15 to 20	67 to 81 (up to 90 with ultrasonography)	Less than 3 to 5
Ultrasonography	18 to 22	35 to 79	6.7
First and second trimester			
Integrated serum screening (PAPP-A with nuchal translucency)	11 to 14 and 15 to 20	94 to 96	Less than 3 to 5
Integrated serum screening (PAPP-A without nuchal translucency)	11 to 14 and 15 to 20	85 to 88	Less than 3 to 5
Stepwise sequential screening (PAPP-A with nuchal translucency)	11 to 14 and 15 to 20	95	5
Contingency screening (PAPP-A with nuchal translucency)	11 to 14 and 15 to 20	92	5

AFP = alpha-fetoprotein; hCG = human chorionic gonadotropin; PAPP-A = pregnancy-associated plasma protein A.

Information from references 5, 7 through 9, 13, 14, 20, 23, 37, 39, 40, 43, and 46 through 49.

2.4 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS INVASIVAS

Los procedimientos invasivos son en general seguros y se pueden realizar con seguridad desde la semana 10 de gestación. En términos generales, están indicados cuando las pruebas de tamizaje resultan positivas, cuando los hallazgos ecográficos sugieren la presencia de aneuploidía, cuando alguno de los padres es portador de una alteración cromosómica estructural o monogénicas o si después del asesoramiento genético los padres desean hacerlos. Las complicaciones derivadas de estos procedimientos son la pérdida fetal, esta puede ocurrir inmediatamente después del mismo o hasta la semana 24 de gestación,

ruptura prematura de membranas, sangrado, infección o perforación de víscera hueca (Driscoll D. et al 2009a).

2.4.1 BIOPSIA DE VELLOSIDADES CORIALES

La biopsia de vellosidades coriales (BVC) consiste en la toma de material placentario bajo visión ecográfica directa, bien sea por vía transabdominal o transcervical dependiendo de la localización de la placenta. Es posible realizarla desde la semana 10 hasta la 14 de gestación y la tasa de pérdida fetal oscila entre 0.8% al 4.2% según diferentes estudios (Caughey AB., et al 2006, Andersson C., et al. 2009). Su principal ventaja es la oportunidad de un diagnóstico temprano pero tiene como desventajas que requiere de un entrenamiento especializado no accesible a todos los obstetras, mayor porcentaje de fallo y mosaicismo en cultivos citogenéticos respecto a la amniocentesis (0.5% a 3% vs 0.1% a 0.3%) y la vía transabdominal es en general un poco más dolorosa.

2.4.2 AMNIOCENTESIS

Es la extracción transabdominal, también bajo visión ecográfica directa, de líquido amniótico de la cavidad amniótica. Debe realizarse después de la semana 15 de gestación ya que antes puede cursar con las complicaciones descritas para la BVC y con talipes equino varo en el feto (Anderson C. et al 2009). La tasa de complicaciones reportada es más baja que para la BVC (0.5% a 1.2%). Puede realizarse incluso hasta el término del embarazo, pero a mayor edad gestacional, aumenta la posibilidad de fallo de cultivo por la abundancia de células epiteliales y disminución de amniocitos.

3. JUSTIFICACION

Uno de cada 170 recién nacidos vivos presenta una alteración cromosómica y su frecuencia es aún mayor si esta se analiza a las 10 semanas de gestación. Estas patologías guardan relación con el aumento en la edad materna de la gestante, a mayor edad, mayor es el riesgo de tener un recién nacido con síndrome Down o cualquier otra alteración cromosómica numérica (Rappaport V. 2008, Graves E. 2009). Anteriormente, a todas las mujeres embarazadas mayores de 35 años se les ofrecían procedimientos diagnósticos invasivos para determinar si el feto presentaba alteraciones cromosómicas. Los procedimientos invasivos presentan riesgos inherentes a los mismos, en el caso de la amniocentesis el riesgo de pérdida fetal se estima entre 0,5% a 1,2% de acuerdo a diferentes estudios y el de la biopsia de vellosidades coriales entre el 0,8% al 4,2% (Kuehn B., 2006). La pérdida fetal puede deberse a infección, ruptura prematura de membranas o parto prematuro. Sin embargo, aunque la relación existente entre la edad materna y aneuploidías en el feto existe, el 70% de los recién nacidos con estas condiciones nacen de mujeres menores de 35 años. Así pues, la edad materna no es un buen marcador de aneuploidía.

El advenimiento de pruebas de tamizaje prenatal ha permitido seleccionar a las pacientes con riesgo verdaderamente elevado de tener un feto con una aneuploidía. En la actualidad en Colombia existen algunos estudios que sugieren que los valores de los múltiplos de la mediana de la PAPP-A son menores que en la población caucásica. Sin embargo, los valores que actualmente se utilizan para realizar los cálculos estadísticos de riesgo son los de dicha población. Esto teóricamente podría aumentar la tasa de falsos positivos y por

ende número de procedimientos diagnósticos invasivos. Tampoco existen suficientes estudios en nuestro país que evalúe la validez de la prueba en la actualidad utilizando los MoM's para la población caucásica aplicados a nuestra población para conocer el impacto real de la misma.

Este estudio busca analizar los valores de los múltiplos de la mediana de los analítos séricos del tamizaje prenatal de primer trimestre respecto a los de la población caucásica para determinar si estos influyen sobre las tasas de detección y falsos positivos de la prueba aplicada a nuestra población. Asimismo, evaluar si es necesario establecer puntos de corte propios de nuestra población y disminuir así la tasa de falsos positivos reduciendo secundariamente los procedimientos diagnósticos invasivos. Igualmente, se busca analizar y confirmar si existe relación entre el parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino o bajo peso neonatal y los valores disminuidos de PAPP-A. En Colombia se han realizado estudios evaluando estos valores pero no se han revisado los puntos de corte así como tampoco se ha evaluado el pronóstico perinatal.

4. PROBLEMA

Las alteraciones cromosómicas son patologías de origen genético que en el 95% de los casos no son hereditarias y son producto del azar. Estas afectan al 0,6% de los recién nacidos, es decir a 1 de cada 170 nacidos vivos aproximadamente pero se observan en el 70% de los abortos ocurridos antes de las 6 semanas de gestación. Asimismo, entre las 6 y 10 semanas de embarazo el 55% de las pérdidas se deben a alteraciones cromosómicas y después de las 10 semanas estas disminuyen al 16% de los casos. El factor de riesgo más conocido y estudiado es la edad materna, a medida que esta aumenta también aumenta el riesgo de tener un recién nacido con alguna aneuploidía. Sin embargo, la edad materna como marcador para la detección de alteraciones cromosómicas tiene una baja sensibilidad, solo del 30%. Por tal motivo, aparecen nuevas estrategias de tamizaje para mejorar la tasa de detección como es el tamizaje combinado de primer trimestre. Este se realiza mediante la medición de los niveles séricos maternos de PAPP-A y la fracción de B-hCG y la sonolucencia nuchal en la semana 10 a 13,6 de gestación y un posterior análisis informático para calcular el riesgo de trisomía 21, 13 y 18 al nacimiento ya que son las alteraciones que con mayor frecuencia se presentan en el embarazo a esta edad gestacional. A aquellas pacientes con riesgo positivo, de acuerdo a un punto de corte establecido, se les ofrecen procedimientos diagnósticos invasivos para confirmar el diagnóstico. Es también conocido que los valores de los análisis séricos varían de acuerdo a factores étnicos. Así pues, se han establecido valores y puntos de corte en población caucásica e hispana de estados unidos pero no en población mestiza como la nuestra. Además, existen algunos estudios que sugieren que la disminución en los valores de PAPP-A en nuestra población puede llevar a

un aumento de las tasas de falsos positivos y a un aumento en los procedimientos diagnósticos invasivos que es precisamente lo que estas pruebas buscan evitar.

Así pues, este trabajo busca establecer los valores normales de los múltiplos de la mediana para los análisis séricos en el tamizaje prenatal de primer trimestre y establecer así la validez de la prueba en nuestra población tal y como se aplica en la actualidad.

5. OBJETIVO

5.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar los valores normales de los múltiplos de la mediana de la PAPP-A y la fracción libre de la B-hCG en la población estudiada y compararlos con la población caucásica.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la tasa de detección de aneuploidías del tamizaje combinado de primer trimestre en una muestra de población bogotana.
- Determinar la tasa de falsos positivos y negativos del tamizaje combinado de primer trimestre en dicha población
- Establecer la correlación entre los valores de los múltiplos de la mediana de la PAPP-A y la fracción libre de la B-hCG y otras variables como la edad materna, la edad gestacional, el peso y la talla neonatal, así como con la edad gestacional al momento del nacimiento en la población estudiada.
- Evaluar la relación entre complicaciones perinatales como parto pretérmino, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia y estado fetal no satisfactorio en relación al los múltiplos de la mediana de los análisis séricos en dicha población.
- Determinar la sensibilidad y especificidad del tamizaje combinado de primer trimestre para las aneuploidías más frecuentes en la población estudiada.

6. MATERIALES Y METODO

6.1 POBLACION A ESTUDIO

La población estudiada fueron las pacientes remitidas al laboratorio Genetix entre enero de 2007 hasta diciembre de 2008 para realizar el tamizaje prenatal de primer trimestre.

6.2 TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio de tipo descriptivo y transversal.

6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

6.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres embarazadas de cualquier edad con edades gestacionales entre 10 y 13,6 semanas
- Embarazos únicos y espontáneos

6.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Embarazos múltiples
- Mujeres fumadoras o diabéticas o de raza negra o aquellas sometidas a técnicas de reproducción asistida
- Embarazos menores a 10 semanas de gestación o superiores a 13,6 semanas o fetos con LCC (Longitud craneocaudal) inferior a 44 mm o superior a 83 mm.

7. METODOLOGÍA

7.1 MUESTRAS

Se toman los datos de los reportes de laboratorio y cálculo estadístico de las pacientes remitidas al laboratorio Genetix entre enero de 2007 y diciembre de 2008. Los resultados corresponden a muestras de sueros congelados remitidos al laboratorio Genetix E.U. en el periodo mencionado. Las muestras fueron remitidas de diferentes instituciones, acompañadas de un formulario de ingreso (anexo 1) y tomadas a mujeres embarazadas entre las 10 y 13,6 semanas de gestación, calculado por fecha de última regla o por ultrasonido con la medición de la longitud cefalocaudal del feto (45 mm a 84 mm de longitud). Las muestras que fueron tomadas fuera del laboratorio eran remitidas bajo un protocolo estricto para mantener la cadena de frío. Estas fueron procesadas en un equipo Immulite-2000® mediante quimioluminiscencia enzimática amplificada siguiendo los protocolos del fabricante. Se analizaron los análisis PAPP-A y fracción libre de B-hCG y sus resultados se expresan en las unidades mUI/mL y ng/mL respectivamente. La medición de la sonolucencia nuchal era realizada en diferentes instituciones y en las remisiones de los reportes ecográficos eran verificadas las fotos de la SN para confirmar que cumplieran con los requisitos establecidos para su medición. Es importante aclarar que, ninguno de los médicos y/o instituciones que remitió pacientes en este estudio, está certificado por la FMF de Londres para este fin. Sin embargo, se trató siempre de instituciones con varios años de experiencia en el área y profesionales miembros de la Asociación Bogotana de Perinatología (ABP), entidad encargada de certificar en Bogotá a los profesionales para este

fin. El reporte del software PRISCA incluye datos como nombre del paciente, su identificación, fecha de nacimiento, raza, estado de fumadora, técnicas de reproducción asistida, diabetes mellitus, embarazo único o múltiple, peso el día de la toma de la muestra, valores de PAPP-A y fracción libre de la B-hCG, valor de la sonolucencia nuchal, valor de la longitud cefalocaudal del feto y fecha de la toma de los análisis séricos y medición de la sonolucencia nuchal. El programa PRISCA analiza los datos y arroja los múltiplos de la mediana para la PAPP-A, fracción libre de la B-hCG y la sonolucencia nuchal. Asimismo establece el riesgo, de acuerdo a la edad materna al nacimiento y a los valores mencionados, de síndrome Down y trisomía 18 para el feto. Resultados con riesgo superior a 1 en 250 fueron considerados negativos y aquellos con riesgo inferior a 1 en 250 fueron considerados positivos. A aquellas pacientes con resultados positivos se les ofrecieron procedimientos diagnósticos invasivos que permitían confirmar el diagnóstico.

7.2 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se revisan las historias clínicas de las pacientes remitidas para tamizaje de primer trimestre a Genetix y se llama telefónicamente a las pacientes para verificar el desenlace del embarazo. Estos datos se consignan en el formulario diseñado para la recolección de información (Anexo II). Este incluye datos como el nombre de la paciente, edad al momento del parto, raza, estado de fumadora, técnicas de reproducción asistida, diabetes mellitus, embarazo único o múltiple, peso el día de la toma de la muestra, valores de PAPP-A y fracción libre de la B-hCG, valor de la sonolucencia nuchal, valor de la longitud cefalocaudal del feto, múltiplos de la mediana corregidos de PAPP-A, fracción libre de la B-hCG y sonolucencia nuchal, edad gestacional en el momento de la toma los análisis

séricos, riesgo de síndrome Down (SD) por edad materna solamente, riesgo bioquímico de SD y riesgo combinado de SD, riesgo combinado de trisomía 18, interpretación del resultado como positivo o negativo de acuerdo a los puntos de corte establecidos, resultado del cariotipo cuando se practicaba, peso y talla del recién nacido, vía del parto y complicaciones en la madre o el feto.

7.3 VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operativa												
Edad materna	Es la edad cronológica de la madre embarazada al momento del parto y se calcula con la fecha de su nacimiento.	Se han definido cinco grupos etáreos definidos así: <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>20-25 años – Grupo 1</td></tr> <tr><td>26-30 años – Grupo 2</td></tr> <tr><td>31-35 años – Grupo 3</td></tr> <tr><td>36-40 años – Grupo 4</td></tr> <tr><td>41-45 años – Grupo 5</td></tr> </table>	20-25 años – Grupo 1	26-30 años – Grupo 2	31-35 años – Grupo 3	36-40 años – Grupo 4	41-45 años – Grupo 5							
20-25 años – Grupo 1														
26-30 años – Grupo 2														
31-35 años – Grupo 3														
36-40 años – Grupo 4														
41-45 años – Grupo 5														
Estado de Fumadora	Se define como mujer fumadora aquella que ha fumado habitualmente cigarrillos durante el embarazo	1: Mujeres fumadoras 2: Mujeres no fumadoras												
Peso materno	El peso materno medido en kilogramos el día de la toma de la muestra	Se han definido 14 grupos de acuerdo al peso así: <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>41-45 kg – grupo 1</td></tr> <tr><td>46-50 kg – grupo 2</td></tr> <tr><td>51-55 kg – grupo 3</td></tr> <tr><td>56-60 kg – grupo 4</td></tr> <tr><td>61-65 kg – grupo 5</td></tr> <tr><td>66-70 kg – grupo 6</td></tr> <tr><td>71-75 kg – grupo 7</td></tr> <tr><td>76-80 kg – grupo 8</td></tr> <tr><td>81-85 kg – grupo 9</td></tr> <tr><td>86-90 kg – grupo 10</td></tr> <tr><td>91-95 kg – grupo 11</td></tr> <tr><td>96-100 kg – grupo 12</td></tr> </table>	41-45 kg – grupo 1	46-50 kg – grupo 2	51-55 kg – grupo 3	56-60 kg – grupo 4	61-65 kg – grupo 5	66-70 kg – grupo 6	71-75 kg – grupo 7	76-80 kg – grupo 8	81-85 kg – grupo 9	86-90 kg – grupo 10	91-95 kg – grupo 11	96-100 kg – grupo 12
41-45 kg – grupo 1														
46-50 kg – grupo 2														
51-55 kg – grupo 3														
56-60 kg – grupo 4														
61-65 kg – grupo 5														
66-70 kg – grupo 6														
71-75 kg – grupo 7														
76-80 kg – grupo 8														
81-85 kg – grupo 9														
86-90 kg – grupo 10														
91-95 kg – grupo 11														
96-100 kg – grupo 12														

		101-110 kg – grupo 13 111-120 kg – grupo 14	
Estado de Diabetes Mellitus	Se define como aquellas madres con diabetes mellitus diagnosticadas antes o durante el embarazo en el momento de la toma de muestra	1: Mujeres embarazadas con diabetes mellitus 2: Mujeres embarazadas sin diabetes mellitus	
Técnicas de reproducción asistida	Se define como aquellas mujeres en quienes el embarazo no fue concebido espontáneamente sino mediante técnicas de reproducción asistida	1: Mujeres embarazadas mediante técnicas de reproducción asistida 2: Mujeres embarazadas espontáneamente sin la utilización de técnicas de reproducción asistida	
Niveles séricos de PAPP-A	Los niveles séricos de la Proteína A plasmática del embarazo expresados en mU/mL, se midieron en el suero de pacientes embarazadas entre la semana 10 y 13.6 de gestación.		
Múltiplos de la mediana corregidos de la PAPP-A	Los múltiplos de la mediana de la PAPP-A fueron calculados con el programa estadístico PRISCA con base en los niveles séricos de la misma corregidos para las variables peso materno, edad gestacional en el momento de la toma de la muestra, raza, uso de técnicas de reproducción asistida, estado de fumadora y diabetes mellitus.	Se han definido tres grupos de acuerdo a estos valores así: Grupo 1-<0.3 MoM corregidos Grupo 2- 0.31 a 0.5 MoM corregidos Grupo 3->0.51 MoM corregidos	
Niveles séricos de la Fracción Beta libre de la gonadotropina coriónica humana	Los niveles séricos de la Fracción Beta libre de la gonadotropina coriónica humana expresados en ng/mL, se midieron en el suero de pacientes embarazadas entre la semana 10 y 13.6 de		

	gestación.					
Múltiplos de la mediana corregidos de la B-hCG	Los múltiplos de la mediana de la B-hCG fueron calculados con el programa estadístico PRISCA con base en los niveles séricos de la misma corregidos para las variables peso materno, edad gestacional en el momento de la toma de la muestra, raza, uso de técnicas de reproducción asistida, estado de fumadora y diabetes mellitus.	Se han definido tres grupos de acuerdo a estos valores así: <table border="1"> <tr> <td>Grupo 1-< 1 MoM corregidos</td> </tr> <tr> <td>Grupo 2- 1.1 a 2 MoM corregidos</td> </tr> <tr> <td>Grupo 3->2.1 MoM corregidos</td> </tr> </table>	Grupo 1-< 1 MoM corregidos	Grupo 2- 1.1 a 2 MoM corregidos	Grupo 3->2.1 MoM corregidos	
Grupo 1-< 1 MoM corregidos						
Grupo 2- 1.1 a 2 MoM corregidos						
Grupo 3->2.1 MoM corregidos						
Medición de la sonolucencia nucal	Se define como la medición ecográfica en milímetros del espacio con acumulo de liquido en la nuca de fetos con una longitud cefalocaudal entre 45mm y 84 mm.					
Múltiplos de la mediana de la sonolucencia nucal	Los múltiplos de la mediana de la sonolucencia nucal fueron calculados con el programa estadístico PRISCA con base en la edad gestacional.					
Longitud cefalocaudal del feto	Es la longitud del feto desde el cráneo hasta la rabadilla en milímetros y medida ecográficamente.					
Edad gestacional	Define el tiempo de embarazo medido en semanas y basada en la longitud cefalocaudal	Se han definido cuatro grupos de acuerdo a la edad gestacional en semanas así: <table border="1"> <tr> <td>Grupo 1-10 a 10.6 semanas</td> </tr> <tr> <td>Grupo 2-11 a 11.6 semanas</td> </tr> <tr> <td>Grupo 3-12 a 12.6 semanas</td> </tr> <tr> <td>Grupo 4-13 a 13.6 semanas</td> </tr> </table>	Grupo 1-10 a 10.6 semanas	Grupo 2-11 a 11.6 semanas	Grupo 3-12 a 12.6 semanas	Grupo 4-13 a 13.6 semanas
Grupo 1-10 a 10.6 semanas						
Grupo 2-11 a 11.6 semanas						
Grupo 3-12 a 12.6 semanas						
Grupo 4-13 a 13.6 semanas						
Riesgo por edad	Definido como el riesgo teórico que presenta una	Se han definido 11 grupos de acuerdo al riesgo estimado de síndrome Down				

	mujer embarazada de tener un recién nacido con síndrome Down de acuerdo a su edad en el momento del parto.	según la edad materna así: <table border="1"> <tr><td>De 1 en 0-50 Grupo 1</td></tr> <tr><td>De 1 en 51-100 Grupo 2</td></tr> <tr><td>De 1 en 101-200 Grupo 3</td></tr> <tr><td>De 1 en 201-250 Grupo 4</td></tr> <tr><td>De 1 en 251-500 Grupo 5</td></tr> <tr><td>De 1 en 501-1000 Grupo 7</td></tr> <tr><td>De 1 en 1001-2000 Grupo 8</td></tr> <tr><td>De 1 en 2001-5000 Grupo 9</td></tr> <tr><td>De 1 en 5000-10000 Grupo 10</td></tr> <tr><td>> De 1 en 10000 Grupo 11</td></tr> </table>	De 1 en 0-50 Grupo 1	De 1 en 51-100 Grupo 2	De 1 en 101-200 Grupo 3	De 1 en 201-250 Grupo 4	De 1 en 251-500 Grupo 5	De 1 en 501-1000 Grupo 7	De 1 en 1001-2000 Grupo 8	De 1 en 2001-5000 Grupo 9	De 1 en 5000-10000 Grupo 10	> De 1 en 10000 Grupo 11
De 1 en 0-50 Grupo 1												
De 1 en 51-100 Grupo 2												
De 1 en 101-200 Grupo 3												
De 1 en 201-250 Grupo 4												
De 1 en 251-500 Grupo 5												
De 1 en 501-1000 Grupo 7												
De 1 en 1001-2000 Grupo 8												
De 1 en 2001-5000 Grupo 9												
De 1 en 5000-10000 Grupo 10												
> De 1 en 10000 Grupo 11												
Riesgo bioquímico	Definido como el riesgo calculado de presentar síndrome Down partir de la edad materna y los múltiplos de la mediana corregidos de la PAPP-A y B-hCG.	Se han definido 11 grupos de acuerdo al riesgo estimado de síndrome Down según la edad materna así: <table border="1"> <tr><td>De 1 en 0-50 Grupo 1</td></tr> <tr><td>De 1 en 51-100 Grupo 2</td></tr> <tr><td>De 1 en 101-200 Grupo 3</td></tr> <tr><td>De 1 en 201-250 Grupo 4</td></tr> <tr><td>De 1 en 251-500 Grupo 5</td></tr> <tr><td>De 1 en 501-1000 Grupo 7</td></tr> <tr><td>De 1 en 1001-2000 Grupo 8</td></tr> <tr><td>De 1 en 2001-5000 Grupo 9</td></tr> <tr><td>De 1 en 5000-10000 Grupo 10</td></tr> <tr><td>> De 1 en 10000 Grupo 11</td></tr> </table>	De 1 en 0-50 Grupo 1	De 1 en 51-100 Grupo 2	De 1 en 101-200 Grupo 3	De 1 en 201-250 Grupo 4	De 1 en 251-500 Grupo 5	De 1 en 501-1000 Grupo 7	De 1 en 1001-2000 Grupo 8	De 1 en 2001-5000 Grupo 9	De 1 en 5000-10000 Grupo 10	> De 1 en 10000 Grupo 11
De 1 en 0-50 Grupo 1												
De 1 en 51-100 Grupo 2												
De 1 en 101-200 Grupo 3												
De 1 en 201-250 Grupo 4												
De 1 en 251-500 Grupo 5												
De 1 en 501-1000 Grupo 7												
De 1 en 1001-2000 Grupo 8												
De 1 en 2001-5000 Grupo 9												
De 1 en 5000-10000 Grupo 10												
> De 1 en 10000 Grupo 11												
Riesgo combinado de trisomía 21 o síndrome Down	Definido como el riesgo calculado de presentar síndrome Down partir de la edad materna y los múltiplos de la mediana corregidos de la PAPP-A, B-hCG y sonolucencia nucal.	Se han definido 11 grupos de acuerdo al riesgo estimado de síndrome Down según la edad materna así: <table border="1"> <tr><td>De 1 en 0-50 Grupo 1</td></tr> <tr><td>De 1 en 51-100 Grupo 2</td></tr> <tr><td>De 1 en 101-200 Grupo 3</td></tr> <tr><td>De 1 en 201-250 Grupo 4</td></tr> <tr><td>De 1 en 251-500 Grupo 5</td></tr> <tr><td>De 1 en 501-1000 Grupo 7</td></tr> <tr><td>De 1 en 1001-2000 Grupo 8</td></tr> <tr><td>De 1 en 2001-5000 Grupo 9</td></tr> <tr><td>De 1 en 5000-10000 Grupo 10</td></tr> <tr><td>> De 1 en 10000 Grupo 11</td></tr> </table>	De 1 en 0-50 Grupo 1	De 1 en 51-100 Grupo 2	De 1 en 101-200 Grupo 3	De 1 en 201-250 Grupo 4	De 1 en 251-500 Grupo 5	De 1 en 501-1000 Grupo 7	De 1 en 1001-2000 Grupo 8	De 1 en 2001-5000 Grupo 9	De 1 en 5000-10000 Grupo 10	> De 1 en 10000 Grupo 11
De 1 en 0-50 Grupo 1												
De 1 en 51-100 Grupo 2												
De 1 en 101-200 Grupo 3												
De 1 en 201-250 Grupo 4												
De 1 en 251-500 Grupo 5												
De 1 en 501-1000 Grupo 7												
De 1 en 1001-2000 Grupo 8												
De 1 en 2001-5000 Grupo 9												
De 1 en 5000-10000 Grupo 10												
> De 1 en 10000 Grupo 11												
Riesgo combinado de trisomía 18 o síndrome	Definido como el riesgo calculado de presentar Trisomía 18 a partir de la edad materna y los múltiplos de la	Se han definido 11 grupos de acuerdo al riesgo estimado de Trisomía 18 según la edad materna así:										

Edwards	mediana corregidos de la PAPP-A, B-hCG y sonolucencia nucal.	De 1 en 0-50 Grupo 1 De 1 en 51-100 Grupo 2 De 1 en 101-200 Grupo 3 De 1 en 201-250 Grupo 4 De 1 en 251-500 Grupo 5 De 1 en 501-1000 Grupo 7 De 1 en 1001-2000 Grupo 8 De 1 en 2001-5000 Grupo 9 De 1 en 5000-10000 Grupo 10 > De 1 en 10000 Grupo 11
Resultado del tamizaje completo	Se define como el resultado positivo o negativo de la prueba combinada para trisomía 21 o 18, teniendo como punto de corte de 1 en 250	1: Prueba positiva, es decir aquellos resultados con un riesgo mayor a 1 en 250 (grupos 1,2,3,4). 2: Prueba negativa, es decir aquellos resultados con un riesgo inferior al corte (grupos 5,6,7,8,9,10,11). 3: Prueba combinada negativa pero el riesgo bioquímico aislado es superior al corte (grupos 1,2,3,4).
Resultado del cariotipo	Este es el resultado del estudio citogenético realizado a aquellas pacientes con pruebas combinadas positivas en líquido amniótico.	1: Resultados citogenéticos normales, es decir 46,XX para femenino normal y 46,XY par masculino normal. 2: Resultados citogenéticos anormales, es decir cualquier resultado diferente al normal. Estas pueden ser alteraciones en el número total de cromosomas o en su estructura. 3: A este grupo pertenecen las pacientes a quienes no se les practico un cariotipo porque no estaba indicado ya que su prueba combinada era negativa o solo bioquímicamente positiva.
Resultado específico del cariotipo	Este es el resultado del estudio citogenético realizado a aquellas pacientes con pruebas combinadas positivas en líquido amniótico. Puede tratarse de alteraciones	Estos se han dividido de acuerdo a los resultados encontrados de la siguiente manera: <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> 1: Masculino normal (46,XY) </div>

	numéricas o estructurales en los cromosomas.	<p>2:Femenino normal (46,XX)</p> <p>3: Pacientes a quien no se les realizó el cariotipo porque no tenían indicación</p> <p>4: Trisomía 21(47,XX,+21 o 47,XY,+21)</p> <p>5: Trisomía 18 (47,XX,+18 o 47,XY,+18)</p> <p>6: Monosomía X (45,X)</p> <p>7: Síndrome Klinefelter (47,XXY)</p> <p>8: Trisomía 13 (47,XX,+13 o 47,XY,+13)</p> <p>9: Síndrome XYY (47,XYY)</p>	
Resultado perinatal	Se define como el resultado perinatal del recién nacido al nacimiento, es decir si el peso y la talla fueron adecuado para la edad gestacional o si presento alguna complicación.	<p>Se agrupan en diferentes grupos de acuerdo a si presenta el recién nacido alguna complicación al nacimiento y cual fue, de la siguiente manera:</p> <p>1: El recién nacido no presenta ninguna complicación</p> <p>2: Se presento un aborto espontaneo antes de las 20 semanas de gestación</p> <p>3: Restricción del crecimiento intrauterino. Se define como peso del recién nacido inferior al percentil 3 para la edad gestacional.</p> <p>4: Parto pretérmino. Se define como un parto bien sea vaginal o por cesárea que ocurre antes de la semana 36 de gestación</p> <p>5: Bajo peso para la edad gestacional. Se define como un peso al nacer inferior al percentil 10 pero superior al percentil 3 para la edad gestacional.</p> <p>6: Interrupción voluntaria del embarazo. Define a aquellas pacientes que interrumpieron su embarazo electivamente por</p>	

		<p>motivo médico-legales</p> <p>7: Estado fetal no satisfactorio. Se define como una monitoria o un Doppler anormal durante el trabajo de parto que obligue a realizar una cesárea o bien por una condición materna que obligue a adelantar el parto independientemente de la edad gestacional.</p> <p>8: Datos desconocidos. Pertenecen a este grupo aquellos pacientes en los que no se encontró información.</p> <p>9: Cardiopatías congénitas. Incluye a los recién nacidos que presentaron alguna cardiopatía congénita independientemente de la severidad y las características de la misma.</p> <p>10: Polihidramnios. Se define como un aumento en la cantidad del líquido amniótico durante el embarazo.</p> <p>11: Óbito fetal. Se define como la muerte intrauterina del feto después de las 20 semanas de gestación.</p> <p>12: Malformaciones cerebrales. Se define como la detección de malformaciones cerebrales, cualquiera que esta fuera, diagnosticadas durante el embarazo o al nacimiento del recién nacido.</p> <p>13: Malformaciones renales. Se define como la detección de malformaciones renales, cualquiera que esta fuera, diagnosticadas durante el embarazo o al nacimiento del recién nacido.</p> <p>14: Alteraciones faciales. Se define como la detección de malformaciones faciales, cualquiera que esta fuera, diagnosticadas durante el embarazo o al nacimiento del recién nacido.</p>
--	--	---

Sexo del recién nacido	Se define como el sexo fenotípico asignado al recién nacido al nacimiento.	<p>1: Masculino. Se asigna a los recién nacidos fenotípicamente masculinos.</p> <p>2: Femenino. Se asigna a los recién nacidos fenotípicamente femeninas.</p> <p>3: Desconocido. Se asigna en los casos en los que se desconoce el sexo del feto bien sea por abortos espontáneos tempranos o interrupción voluntaria del embarazo temprana sin diagnóstico prenatal.</p>												
Peso del recién nacido	Se define como el peso del recién nacido, en gramos, al nacer.	<p>Se definen 12 grupos de acuerdo a los pesos hallados así:</p> <table border="1" data-bbox="911 772 1360 1228"> <tr><td>500-600 grs – grupo 1</td></tr> <tr><td>601-800 grs – grupo 2</td></tr> <tr><td>801-1000 grs – grupo 3</td></tr> <tr><td>1001-1500 grs – grupo 4</td></tr> <tr><td>1501-1800 grs – grupo 5</td></tr> <tr><td>1801-2000 grs – grupo 6</td></tr> <tr><td>2001-2500 grs – grupo 7</td></tr> <tr><td>2501-2700 grs – grupo 8</td></tr> <tr><td>2701-3500 grs – grupo 9</td></tr> <tr><td>3501-4000 grs – grupo 10</td></tr> <tr><td>4001-5000 grs – grupo 11</td></tr> <tr><td>Desconocido – grupo 12</td></tr> </table>	500-600 grs – grupo 1	601-800 grs – grupo 2	801-1000 grs – grupo 3	1001-1500 grs – grupo 4	1501-1800 grs – grupo 5	1801-2000 grs – grupo 6	2001-2500 grs – grupo 7	2501-2700 grs – grupo 8	2701-3500 grs – grupo 9	3501-4000 grs – grupo 10	4001-5000 grs – grupo 11	Desconocido – grupo 12
500-600 grs – grupo 1														
601-800 grs – grupo 2														
801-1000 grs – grupo 3														
1001-1500 grs – grupo 4														
1501-1800 grs – grupo 5														
1801-2000 grs – grupo 6														
2001-2500 grs – grupo 7														
2501-2700 grs – grupo 8														
2701-3500 grs – grupo 9														
3501-4000 grs – grupo 10														
4001-5000 grs – grupo 11														
Desconocido – grupo 12														
Talla del recién nacido	Se define como la longitud desde la cabeza hasta los talones del recién nacido, en centímetros, al nacer.	<p>Se definen 6 grupos de acuerdo a las tallas halladas así:</p> <table border="1" data-bbox="911 1329 1360 1560"> <tr><td>30-39 cms – grupo 1</td></tr> <tr><td>40-45 cms – grupo 2</td></tr> <tr><td>46-47 cms – grupo 3</td></tr> <tr><td>48-55 cms – grupo 4</td></tr> <tr><td>55-60 cms – grupo 5</td></tr> <tr><td>Desconocido - grupo 6</td></tr> </table>	30-39 cms – grupo 1	40-45 cms – grupo 2	46-47 cms – grupo 3	48-55 cms – grupo 4	55-60 cms – grupo 5	Desconocido - grupo 6						
30-39 cms – grupo 1														
40-45 cms – grupo 2														
46-47 cms – grupo 3														
48-55 cms – grupo 4														
55-60 cms – grupo 5														
Desconocido - grupo 6														
Edad gestacional al nacimiento	Se define como la edad en semanas del recién nacido al momento del parto	<p>1: A término. Se define como aquellos partos que ocurren después de la semana 37 de gestación independiente a la vía del parto.</p> <p>2. Pretérmino. Se define como aquellos partos que ocurren antes de la semana 36 y seis días de gestación</p>												

		<p>independiente a la vía del parto.</p> <p>3: Desconocido. Se desconoce la edad gestacional al parto en los casos en que se ha producido un aborto temprano, interrupción voluntaria del embarazo u óbito fetal.</p>											
Vía del parto	Se define como la vía por la que se produce el parto del recién nacido, vaginal o cesárea.	<p>1: Parto vaginal.</p> <p>2. Parto por cesárea.</p> <p>3. No aplica. No se considera un parto en los casos en que se ha producido un aborto temprano o interrupción voluntaria del embarazo.</p>											
Complicaciones maternas	Se define como la presencia de complicaciones maternas durante el embarazo o el parto	<p>Se han definido 11 grupos de acuerdo a las complicaciones halladas en este grupo de pacientes.</p> <table border="1"> <tr><td>Preeclampsia – grupo 1</td></tr> <tr><td>Diabetes gestacional – grupo 2</td></tr> <tr><td>Ninguna – grupo 3</td></tr> <tr><td>Atonia uterine – grupo 4</td></tr> <tr><td>Enfermedades autoinmunes-grupo 5</td></tr> <tr><td>Hiperémesis gravídica – grupo 6</td></tr> <tr><td>Ruptura prematura de membranas -grupo 7</td></tr> <tr><td>Placenta previa – grupo 8</td></tr> <tr><td>Hipertensión inducida por el embarazo – grupo 9</td></tr> <tr><td>Malformaciones uterinas – grupo 10</td></tr> <tr><td>Insuficiencia placentraia – grupo 11</td></tr> </table>	Preeclampsia – grupo 1	Diabetes gestacional – grupo 2	Ninguna – grupo 3	Atonia uterine – grupo 4	Enfermedades autoinmunes-grupo 5	Hiperémesis gravídica – grupo 6	Ruptura prematura de membranas -grupo 7	Placenta previa – grupo 8	Hipertensión inducida por el embarazo – grupo 9	Malformaciones uterinas – grupo 10	Insuficiencia placentraia – grupo 11
Preeclampsia – grupo 1													
Diabetes gestacional – grupo 2													
Ninguna – grupo 3													
Atonia uterine – grupo 4													
Enfermedades autoinmunes-grupo 5													
Hiperémesis gravídica – grupo 6													
Ruptura prematura de membranas -grupo 7													
Placenta previa – grupo 8													
Hipertensión inducida por el embarazo – grupo 9													
Malformaciones uterinas – grupo 10													
Insuficiencia placentraia – grupo 11													

7.4 VALORES NORMALES

Los valores absolutos y múltiplos de la mediana normales de PAPP-A y fracción libre de B-hCG para población caucásica fueron tomados de artículos de referencia (Spencer et al., 2003, Spencer K., et al., 2005a Orjuela J., et al 2009). Para la B-hCG los múltiplos de

mediana corregidos serán 1.038 (95% CI 1.033 – 1.044) y no corregidos 1.053 (95% CI 1.47-1.060) respectivamente. Para la PAPP-A, los múltiplos de la mediana serán 1.029 (95% CI 1.047-1.060) y 1.032 (95% CI 1.024-1.038) corregidos y no corregidos respectivamente (Spencer et al., 2005a).

Como punto de corte para considerar una prueba positiva se tomó 1 en 250 para síndrome Down y 1 en 100 para trisomía 18 de acuerdo a lo establecido por la manufactura del programa PRISCA de Siemens utilizado en este caso como software.

7.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculan las tasas de detección, falsos positivos, falsos negativos, sensibilidad y especificidad para el tamizaje combinado de primer trimestre. Se realiza un análisis retrospectivo de los valores de PAPP-A y la fracción libre de la B-hCG en pacientes sanos y afectados y se calculan sus múltiplos de la mediana. Asimismo, se comparan estos valores con la población caucásica reportada en la literatura. Además, se determina la relación entre los valores de los múltiplos de la mediana de los análisis y el resultado perinatal.

El análisis de las variables se realizó con el programa SPSS versión 15.0 para cálculo de frecuencias absolutas y relativas y verificación de significancias estadísticas.

8. ASPECTOS ETICOS

De acuerdo a la Resolución 008430 de octubre de 1993, las consideraciones éticas a nivel Nacional que hacen referencia a la captura de información a partir de la Historia clínica presentan riesgo menor al mínimo. Las historias clínicas revisadas para el presente estudio cumplen con el principio de confidencialidad de los datos de los pacientes, con los más altos estándares de seguridad de la información Y fue aprobado por el Comité de Ética de Genetix E.U.

9. RESULTADOS

El tamizaje combinado de primer trimestre se realizó en 926 pacientes no fumadoras, no diabéticas, con embarazos únicos y espontáneos, entre las 10 y 13,6 semanas de gestación. Se analiza el resultado del tamizaje prenatal de acuerdo a puntos de corte establecidos y el perinatal incluyendo el cariotipo en líquido amniótico o biopsia de vellosidades coriales, o el examen físico de los recién nacidos fenotípicamente normales. Se analizan 718 pacientes (77,5%) y se excluyen 209 pacientes (22,5%) porque se perdieron en el seguimiento o no respondieron el cuestionario (anexo 2).

9.1 CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION

El promedio de edad materna en las 718 mujeres analizadas fue de 33,6 años con un rango de edad entre los 20 y 45 años. En la tabla 17 se observa la distribución de las frecuencias de la edad materna por grupos, siendo el más frecuente aquel de mujeres con edades entre 31 y 35 años y aquellas entre 36 y 40 años, 34,3% y 34% respectivamente. De todas las pacientes analizadas, 279 (38,8%) eran mayores de 35 años.

Grupos de edad materna	Número de pacientes	Porcentaje
20 a 25 años	32	4,5
26 a 30 años	161	22,4
31 a 35 años	246	34,3
36 a 40 años	244	34,0
41 a 45 años	35	4,9
Total	718	100

Tabla 17. Grupos por edad materna en el grupo de estudio . Análisis SPSS 15.0 . Chi 2 Pearson. P < 0.01

Se analiza el peso materno al momento de la toma de la muestra y el promedio fue de 60,6 kg con un rango de pesos entre 41 y 120 kg. En el gráfico 1 se observa la distribución del

peso materno por grupos del total de pacientes. El grupo más frecuente fue el de 56 a 60 kg que se observó en el 31,1% de las pacientes y solo el 2,7% de las pacientes eran obesas.

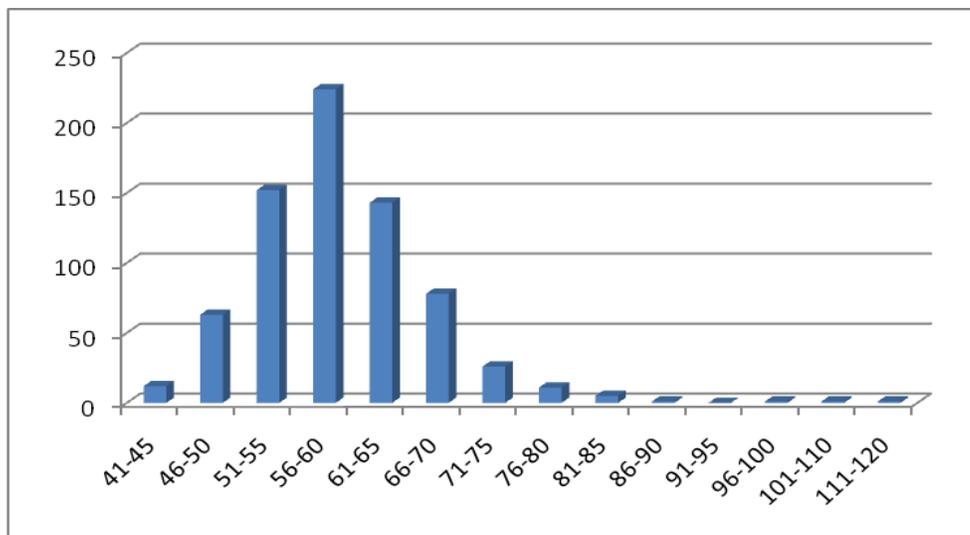


Grafico 1. Análisis del peso materno en el momento de la toma del tamizaje serológico del primer trimestre. En el eje de las X se observan los grupos de peso en kilogramos y en el de la Y el número de pacientes.

Respecto a la edad gestacional en la que se realizó la prueba serológica, en el gráfico 2 se analizan estos grupos. Se observaron 38 pacientes (5,3%) con embarazos de 10 a 10,6 semanas de gestación, 166 (23,1%) con 11 a 11,6 semanas, 302 (42,1%) con 12 a 12,6 semanas y 212 (29,5%) con 13 a 13,6 semanas de gestación con un promedio de 12,5 semanas. El promedio de la longitud cefalocaudal fue de 62,7 mm.

9.2 RESULTADO DEL TAMIZAJE BIOQUÍMICO EN LA POBLACION ESTUDIADA

Se analizan los valores de PAPP-A y B-hCG y sus MoM's en la población estudiada. El promedio de PAPP-A expresado en mU/L fue de 2,83 y para los MoM fue de 0,90. En el grafico 3 se observa la distribución modal de los MoM's de la PAPP-A en la población estudiada. El 95% de ella presentó valores inferiores a 2,01 MoM y el número máximo de

pacientes se observó en el grupo de 0,61 a 0,8 MoM, inferior a lo observado en población caucásica. Asimismo, en el gráfico 4 se analizan la distribución modal de los MoM's de la B-hCG.

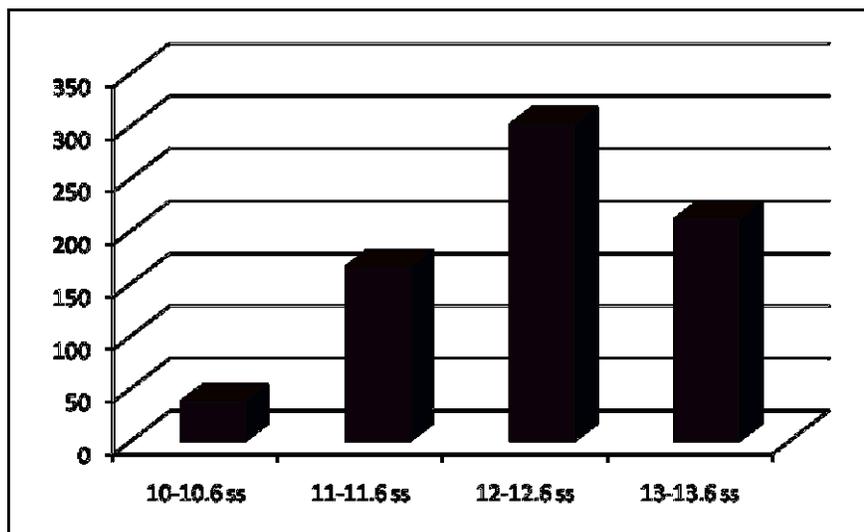


Gráfico 2. Grupos por edad gestacional en el momento de la toma de los análisis séricos. En el eje de las X se observan los grupos por edad gestacional en semanas y en el eje de las Y el número de pacientes.

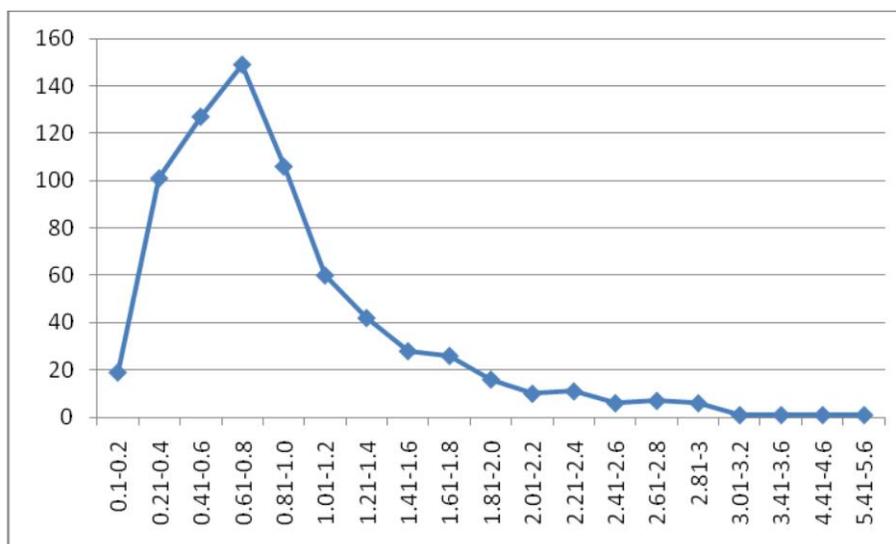


Gráfico 3. Distribución modal de los valores de MoM's de PAPP-A. En el eje de la X se observan los valores de los MoM's y en el eje de la Y el número de pacientes.

En el gráfico 5 se observan los promedios de los valores de PAPP-A y sus MoM's en los diferentes grupos de edades gestacionales.

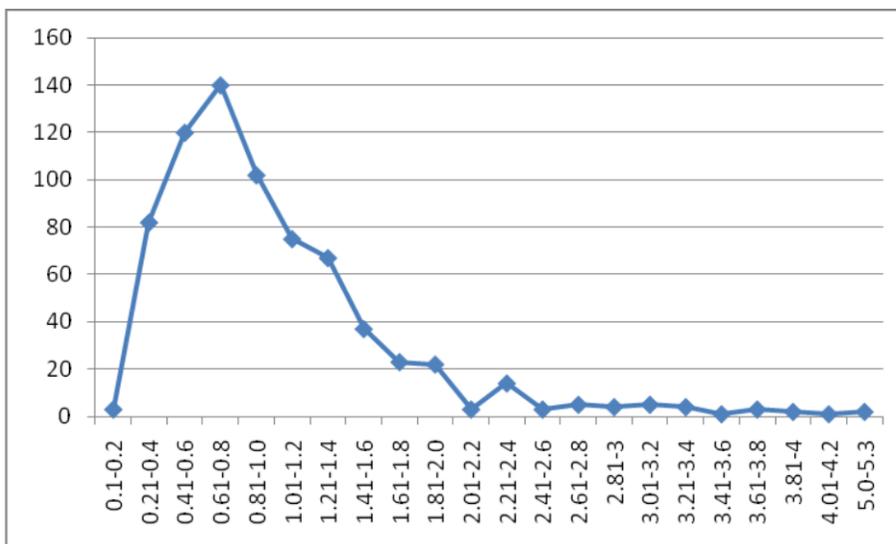


Grafico 4. Distribución modal de los valores de MoM's de la B-hCG. En el eje de la X se observan los valores de MoM's de B-hCG y en el eje de la Y el numero de pacientes.

Para el grupo de 10 a 10,6 semanas el promedio de los valores de PAPP-A y sus MoM's de fue de 1,66 mU/L y 1,023 respectivamente, para el grupo entre las 11 y 11,6 semanas fue de 2,65 mU/L y 0,76, para el grupo entre las 12 y 12,6 semanas fue de 2,52 mU/L y 0,91 y para el grupo entre las 13 y 13,6 semanas fue de 3,6 mU/L y 0,98 respectivamente. Las diferencias entre estos grupos fueron estadísticamente significativos para los MoM's como se observa en la tabla 18.

Tabla 18. Valores de PAPP-A y MoM's según la edad gestacional.

Grupos por edad gestacional en semanas	MoM's PAPP-A	P
10 – 10,6	1,66	0,001
11-11,6	2,65	0,001
12-12,6	2,52	0,001
13-13,6	3,6	0,001

El promedio de B-hCG expresado en ng/mL fue de 39,19 y para los MoM fue de 1,005. Para el grupo de 10 a 10,6 semanas el promedio de los valores de B-hCG y sus MoM's de fue de 53,69 ng/mL y 0,98 respectivamente, para el grupo entre las 11 y 11,6 semanas fue de 42,81 ng/mL y 0,95, para el grupo entre las 12 y 12,6 semanas fue de 40,82 ng/mL y 1,06

y para el grupo entre las 13 y 13,6 semanas fue de 31,44 ng/mL y 0,97 respectivamente.

Las diferencias entre estos grupos no fueron estadísticamente significativas ($p=0,586$).

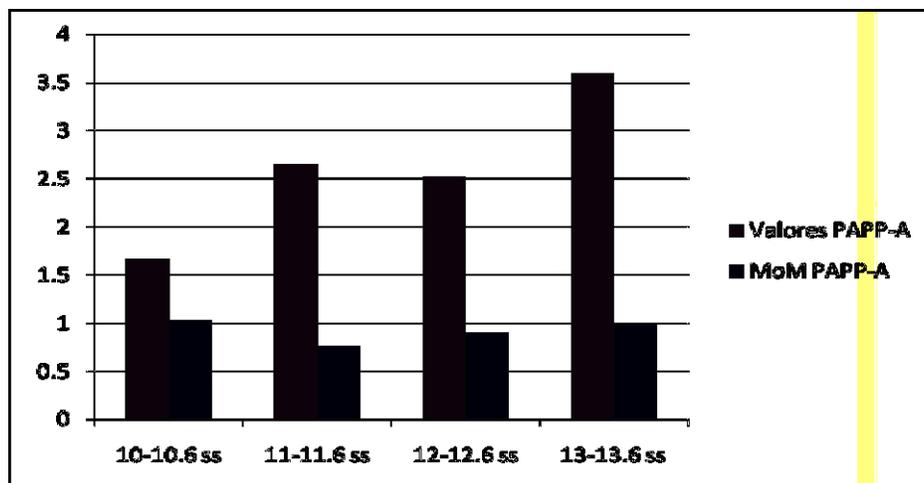


Grafico 5. Valores de PAPP-A y MoM's de acuerdo a la edad gestacional. En el eje de la X se observan los grupos de edades gestacionales y en el eje de las Y los valores de PAPP-A en mU/L y los MoM's.

Asimismo, se analizan en la tabla 19 los valores de los MoM's obtenidos en nuestra población para la PAPP-A y B-hCG respecto a los valores reportados en la literatura como normales para diferentes razas (afrocaribeñas, orientales y asiáticas).

9.2.2 VALORES DE MoM's DE PAPP-A EN LAS DIFERENTES POBLACIONES

Para comparar los valores de MoM's PAPP-A y B-hCG entre poblaciones de mujeres Caucásicas, Afroamericanas, Asiáticas, Orientales y las mujeres objeto de este estudio, se realizó una prueba de hipótesis para evaluar si existe alguna diferencia estadísticamente significativa entre los valores mediante el estadístico de prueba t, se generaron las hipótesis nula y las hipótesis alternas, para cada una de las comparaciones, aceptándose un error alfa de 0.05, los cálculos se realizaron mediante el programa STATGRAPHICS Plus 5.0.

- **Hipótesis nula (Ho):** No existe una diferencia significativa entre los valores de MoM's PAPP-A y B-hCG entre las poblaciones de mujeres Caucásicas, Afroamericanas, Asiáticas, Orientales y las mujeres de este estudio.
- **Hipótesis alterna (Ha):** Sí existe una diferencia significativa entre los valores de MoM's PAPP-A y B-hCG entre las poblaciones de mujeres Caucásicas, Afroamericanas, Asiáticas, Orientales y las mujeres de este estudio.

9.2.2.1 CAUCASICAS VS PRESENTE TRABAJO

Dada la muestra observada con nuestras pacientes y un valor de MoM's de PAPP-A de 0.907 y un nivel desviación de 0,8, el estadístico t calculado es igual a -4,05776.

Tabla 19. Valores de MoM's de PAPP -A y B-hCG en diferentes poblaciones

	Caucásicos	Afroamericanas	Asiáticas	Orientales	Genetix
MoM PAPP-A	1,029	1,553	1,082	1,093	0,907
MoM B-hCG	1,038	1,107	0,925	1,061	1,005

Dado que el Valor P para la prueba es inferior a 0,05 ($p=0,0000495706$), la hipótesis nula es rechazada en el nivel de confianza de 95,0%. El intervalo de confianza 95% muestra valores 0,848072 y 0,965928.

9.2.2.2 AFROAMERICANAS VS PRESENTE TRABAJO

La estimación de diferencia entre estos valores para poblaciones afroamericanas y la bogotana estudiada en nuestro estudio arrojó los siguientes datos: nivel desviación de 0,8, el estadístico t calculado es igual a 21,4862. Dado que el Valor P para la prueba es inferior a 0,05 ($p=0,0$), la hipótesis nula es rechazada en el nivel de confianza 95,0%. El intervalo de confianza muestra valores de datos entre 1,49407 y 1,61193.

9.2.2.3 ASIATICAS VS PRESENTE TRABAJO

Para esta comparación de valores de MoM's de PAPP-A el estadístico t calculado es igual a 5,82056 con un nivel de desviación de 0,8. Dado que el Valor P para la prueba es inferior a 0,05 ($p=0,0000005$), la hipótesis nula es rechazada con un nivel de confianza 95,0%. El intervalo de confianza muestra valores entre 1,02307 y 1,14093.

9.2.2.4 ORIENTALES VS PRESENTE TRABAJO

La comparación de valores de MoM's de PAPP-A entre orientales y bogotanas genera un estadístico t calculado de 6,18642 con un nivel desviación de 0,8. Dado que el Valor P para la prueba es inferior a 0,05 ($p=0,0000067$), la hipótesis nula es rechazada en el nivel de confianza 95,0%. El intervalo de confianza muestra datos entre 1,03407 y 1,15193.

9.2.3 VALORES DE MoM B-hCG EN LAS DIFERENTES POBLACIONES

9.2.3.1 CAUCASICAS VS PRESENTE TRABAJO

La comparación entre los valores de MoM's de B-hCG de la población de mujeres caucásicas y las mujeres de nuestro estudio generó un estadístico t calculado de 1,09759 con un nivel de desviación de 0,8. Dado que el Valor P para la prueba es mayor o igual a 0,05 ($p=0,272382$) la hipótesis nula no puede ser rechazada en el nivel de confianza del 95,0%. El intervalo de confianza muestra valores entre 0,979072 y 1,09693.

9.2.3.2 AFROAMERICANAS VS PRESENTE TRABAJO

La comparación de valores de MoM's B-hCG entre afroamericanas y bogotanas genera un estadístico t calculado de 3,39255 con una desviación estándar de 0,8. Dado que el Valor P para la prueba es inferior a 0,05 ($p=0,000692545$) la hipótesis nula es

rechazada en el nivel de confianza 95,0%. El intervalo de confianza muestra valores de datos entre 1,04807 y 1,16593.

9.2.3.3 ASIATCAS VS PRESENTE TRABAJO

Dada la muestra de 718 observaciones con un nivel desviación de 0,8, el estadístico t calculado es igual a -2,66083. Dado que el Valor P para la prueba es inferior a 0,05 ($p=0,00779497$), la hipótesis nula es rechazada en el nivel de confianza 95,0%. El intervalo de confianza muestra que los valores entre 0,866072 y 0,983928.

9.2.3.4 ORIENTALES VS PRESENTE TRABAJO

La comparación entre los valores de MoM's de B-hCG de la población oriental y la población de este estudio genera el estadístico t calculado igual a 1,86258 con una desviación estándar de 0,8. Dado que el Valor P para la prueba es mayor o igual a 0,05 ($p=0,0625212$), la hipótesis nula no puede ser rechazada en el nivel de confianza del 95,0%. El intervalo de confianza muestra que los valores se sitúan entre 1,00207 y 1,11993.

9.2.4 CONCLUSIONES DE LOS RESULTADOS DEL TAMIZAJE BIOQUIMICO

De acuerdo a los resultados obtenidos se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de MoM's de PAPP-A de las mujeres caucásicas, afroamericanas, asiáticas y orientales y las mujeres evaluadas en nuestro estudio. Estos valores fueron un 11,8% inferior en comparación con la población caucásica. Por el contrario, los valores de los MoM's de B-hCG de la población de mujeres caucásicas y orientales comparados con los valores de las mujeres del presente estudio no presentan una diferencia estadísticamente significativa, lo que genera un alto nivel de concordancia con lo

descrito en la literatura mundial. Caso contrario se observa en las mujeres afroamericanas y asiáticas, donde sí existe una diferencia estadísticamente significativa entre dichos valores y los encontrados en el presente estudio. En la tabla 20 se resumen estas diferencias.

Tabla 20. Diferencias en los valores de MoM 's de PAPP -A y B -hCG en diferentes poblaciones en comparación con la población bogotana estudiada.

En comparación con población bogotana estudiada	MoM PAPP-A		MoM B-hCG	
	Valor P	IC 95%	Valor P	IC 95%
CAUCASICAS	4,96E-05	[0,848072,0,965928]	2,72E-01	[0,979072,1,09693]
AFROAMERICANAS	0,00E+00	[1,49407,1,61193]	6,93E-04	[1,04807,1,16593]
ASIATICAS	5,88E-09	[1,02307,1,14093]	7,79E-03	[0,866072,0,983928]
ORIENTALES	6,18E-10	[1,03407,1,15193]	6,25E-02	[1,00207,1,11993]

Análisis estadístico con STATGRAPHICS Plus 5.0.

9.3 RESULTADOS DEL TAMIZAJE COMBINADO EN LA POBLACION ESTUDIADA

De las 718 pacientes analizadas, el 9,05% (65 pacientes) presentaron un tamizaje positivo, es decir un riesgo superior a 1 en 250 y en el 11% un tamizaje bioquímico positivo, esto es, un riesgo combinado para aneuploidía negativo pero el análisis aislado de los análisis séricos arrojó un riesgo superior a este punto de corte como se observa en la tabla 21.

Tabla 21. Resultado del tamizaje combinado. Número de pacientes con tamizaje positivo.

Resultado	Frecuencia	Porcentaje
Tamizaje positivo	65	9,1
Tamizaje negativo	574 *	79,9
Tamizaje Bioquímico positivo	79	11,0
Total	718	100

Análisis SPSS 15.0 . Chi 2 Pearson. P < 0.01

El promedio de edad en el grupo de pacientes con tamizaje positivo fue 37,1 años con un rango de edad entre 28 y 45 años. En la tabla 22 se observa la distribución por grupos de

edad materna en las pacientes en las que la prueba fue positiva, siendo el grupo con mayor frecuencia el de mujeres entre 36 y 40 años (41,5%) y el 64,6% de pacientes tenían más de 35 años. Las diferencias entre estas pacientes y las que obtuvieron una prueba negativa no fue estadísticamente significativa ($p=0,318$). El promedio de edad en las pacientes con tamizaje positivo y fetos aneuploides fue 36,7 años.

El análisis por grupos del peso materno al momento de la toma de la prueba no arrojó

Tabla 22. Grupos por edad materna en el grupo de pacientes con resultados positivos en la prueba

Grupos por edad materna	Frecuencia	Porcentaje
26 a 30 años	7	10,8
31 a 35 años	16	24,6
36 a 40 años	27	41,5
41 a 45 años	15	23,1
Total	65	100,0

Análisis SPSS 15.0 . Chi 2 Pearson. $P < 0.01$

diferencias significativas entre las pacientes con resultado positivo y negativo y el promedio del peso fue de 60,6 kg y 60,0 kg respectivamente.

En el gráfico 6 se observan los grupos por edad gestacional en las pacientes con tamizaje positivo. En estas pacientes el grupo más frecuente fue aquel entre las 11 a 11,6 semanas con el 35,3 % de las pacientes y la longitud cefalocaudal promedio fue del 62,4 mm. También se realiza un análisis de los diferentes grupos de riesgo basados en la edad materna exclusivamente como se expone en la tabla 23. Teniendo en cuenta solo la edad materna, el 48,7% de las pacientes (grupos 1,2,3 y 4) se encontraban en un grupo de alto riesgo, basados en un punto de corte de 1 en 250. El 48,6% (grupos 5 y 6) se encontraban en un grupo de riesgo intermedio con un punto de corte de 1 en 1000 y solo el 2,8% de las pacientes se encontraban en un riesgo bajo con un punto de corte mayor de 1 en 1001.

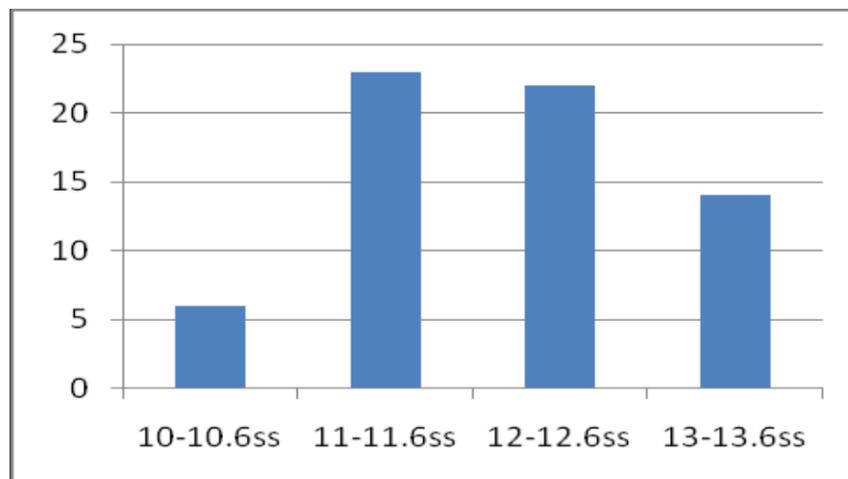


Gráfico 6. Grupos por edad gestacional en el momento de la toma de los análisis séricos. En el eje de las X se observan los grupos por edad gestacional en semanas y en el eje de las Y el número de pacientes con tamizaje positivo.

Sin embargo, cuando se analizan los grupos de riesgo basados en el tamizaje combinado, el 78,1% de las pacientes presento un riesgo bajo de aneuploidía inferior a 1 en 1001, el 17,1% presentó un riesgo intermedio de 1 en 101 a 1 en 1000 y el 4,4% un riesgo superior a 1 en 100. El 9,1% de ellas fue catalogada como alto riesgo con un riesgo superior a 1 en 250 y ameritó procedimientos invasivos diagnósticos.

Tabla 23. Riesgo de presentar síndrome Down basado en la edad materna solamente

Grupos de riesgo basados en edad materna	Nº de pacientes	Porcentaje
0 a 50	32	4,5
51 a 100	74	10,3
101 a 200	142	19,8
201 a 250	101	14,1
251 a 1000	349	48,6
1001 a 10.000	20	2,8
Total	718	100

Análisis SPSS 15.0 . Chi 2 Pearson. P < 0.01

De las pacientes con tamizaje positivo para trisomía 21, el 43,75% (7 pacientes) se presentaron con un riesgo superior a 1 en 50, el 12,5% (2 pacientes) lo hizo con un riesgo superior a 1 en 100, el 37,5% (6 pacientes) uno superior a 1 en 150 y 6,25% (1 paciente) tuvo uno superior a 1 en 200 como se muestra en el gráfico 7.

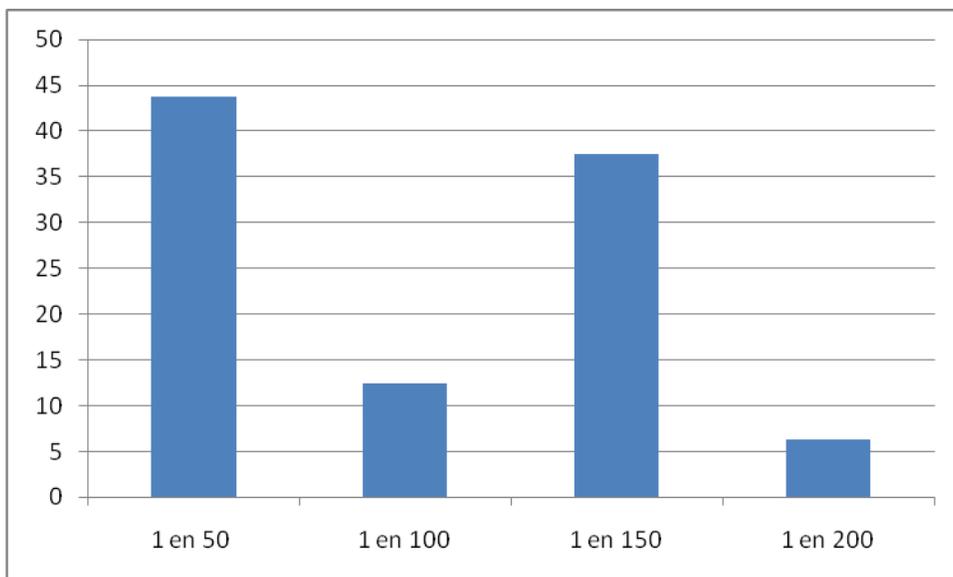


Gráfico 7. Punto de corte en pacientes con SD. En el eje de las X se observan los puntos de corte y en el eje de la Y el porcentaje de pacientes analizados.

9.3.1 RESULTADO DEL CARIOTIPO EN LIQUIDO AMNIOTICO EN PACIENTES CON TAMIZAJE COMBINADO POSITVO

Se analiza el resultado del cariotipo en el líquido amniótico de las pacientes con tamizajes combinados positivos. De las 718 pacientes, al 90,9% de estas no se les practicó ningún procedimiento invasivo diagnóstico ya que no estaba indicado pero sus recién nacidos no presentaron ningún signo clínico sugestivo de alteraciones cromosómicas, lo que se asume como un cariotipo normal, y el 3,3% presentaron fetos con anomalías cromosómicas. En la tabla 24, se detallan los resultados de los cariotipos, como normales o anormales, practicados a las pacientes estudiadas con tamizaje combinado positivo. 65 pacientes de las 718 presentaron un tamizaje combinado positivo y de estas, 41 presentaron cariotipos normales (63,1%) y 24 anormales (36,9%) para un valor predictivo positivo del 37% y una especificidad del 94%.

Tabla 24. Resultados del cariotipo la población estudiada

Resultado	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
Anormal	24	3,3
Normal	41	5,7
No practicado*	653	90,9
Total	718	100

Análisis SPSS 15.0 . Chi 2 Pearson. P < 0.01

*Recién nacidos fenotípicam ente normales que se asumen con cariotipo normal

De las pacientes sometidas a la prueba con resultados negativos, no se presentó ningún recién nacido con alteración cromosómica (falsos negativos), lo que arroja una sensibilidad del 100%, un valor predictivo negativo (VPV) del 100% y una tasa de falsos negativos del 0%. Se estimó una tasa de falsos positivos para un punto de corte de 1 en 250 de 5,7%. Estos resultados se resumen en la tabla 25.

Tabla 25. Sensibilidad y especificidad del tamizaje combinado de primer trimestre.

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Falsos positivos	Falsos negativos
100%	94%	37%	100%	5,7%	100%

En la tabla 26 se analizan los resultados de los cariotipos en líquido amniótico realizados a las pacientes que presentaron un tamizaje positivo. El 63% fueron normales con una distribución similar entre fetos masculinos y femeninos. El 24,6% de los fetos fueron diagnosticados con síndrome Down, el 4,6% con trisomía 18, 4,6% monosomía X, 1,5% trisomía 13 y 1,5% síndrome Klinefelter.

Las pacientes con fetos con trisomía 21 en comparación con los normales presentaron un aumento en la edad materna, sonolucencia nucal y B-hCG materna y una disminución de la PAPP-A.

Tabla 26. Análisis de los resultados de los cariotipos realizados en líquido amniótico a las pacientes con tamizaje positivo.

Resultado del cariotipo	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Masculino normal (46,XY)	20	30,7
Femenino normal (46,XX)	21	32,3
Trisomía 21	16	24,6
Trisomía 18	3	4,6
Monosomía X (45,X)	3	4,6
Trisomía 13	1	1,5
Síndrome Klinefelter (XXY)	1	1,5
Total	65	100

Análisis SPSS 15.0 . Chi 2 Pearson. P < 0.01

9.3.2 RESULTADO DE LOS ANALITOS SÉRICOS EN PACIENTES CON TAMIZAJE COMBINADO POSITIVO

Se analizan, los múltiplos de la mediana de la PAPP-A divididos en dos grupos, aquellos valores inferiores y superiores a 0,5 MoM's, en relación al riesgo de presentar o no un feto con alguna alteración cromosómica en los 65 pacientes con tamizaje positivo. De estos pacientes con tamizaje combinado positivo, 41 (63,1%) presentaron valores de PAPP-A inferiores a 0,5 MoM's. Se realiza una prueba de Chi cuadrado de Pearson y se comprueba que existe una fuerte relación entre los valores de Moms de PAPP-A bajos y el riesgo para presentar o no una aneuploidía ($p = 0,000$).

Tabla 27. Valores de MoM's de la PAPP-A como factor de riesgo para alteraciones cromosómicas

Valores de PAPP-A en MoM's	Número de pacientes	Porcentaje (%)
< 0.5	41	63,1
> 0.51	24	36,9
Total	65	100

Análisis SPSS 15.0 . Chi 2 Pearson. P < 0.01

El promedio de los MoM's para PAPP-A en los pacientes con tamizaje positivo fue 0,509 y el de las pacientes con fetos aneuploides fue 0,389 como se observa en el grafico 8, y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,000$).

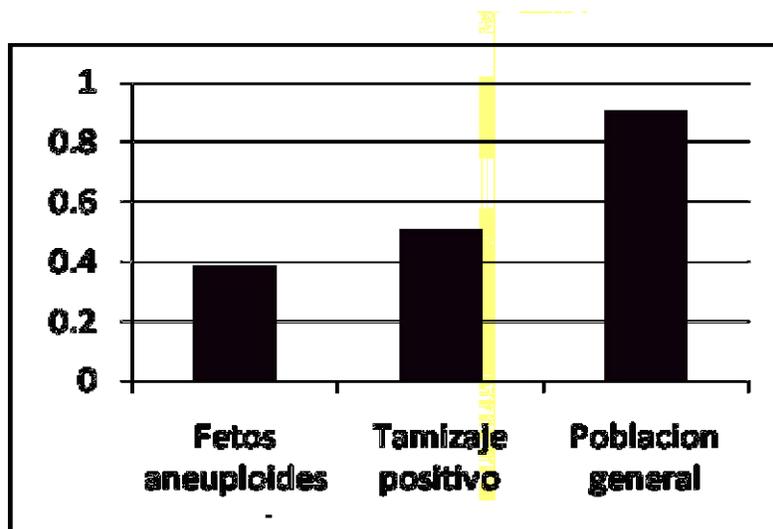


Gráfico 8. Valores de MoM's de PAPP A en pacientes con tamizaje positivo.

Asimismo, se realiza una prueba de chi-cuadrado y se analizan los valores de los MoM's para la B-hCG en relación con riesgo de presentar aneuploidía y se observa una relación significativa entre los valores bajos ($<0,5$ MoM's) de B-hCG y el riesgo de trisomía 18 ($p=0,000$) y los valores elevados ($>2,0$ MoM's) y riesgo de trisomía 21 ($p=0,000$).

9.4 RESULTADO PERINATAL

Los MoM's de la PAPP-A ha sido reportado como el marcador sérico más sensible para la detección de aneuploidías y pronóstico perinatal adverso, especialmente cuando este es inferior a 0,5. Las complicaciones perinatales reportadas han sido el parto pretérmino, la restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, preeclampsia y aborto espontaneo.

9.4.1 RESULTADO PERINATAL EN LA POBLACION ESTUDIADA

Se analizan los grupos etáreos de las pacientes en quienes no se presentaron complicaciones perinatales y se observa una distribución normal como se muestra en el grafico 9. En 554 pacientes (77.2%) no se presentaron complicaciones perinatales, el 4,33% de las mujeres estudiadas se encontraban entre los 20 y 25 años de edad, el 23,8% entre los 26 y 30 años, 34,65% entre los 31 y 35 años, el 33,75% entre los 36 y 40 años y el 3,97% entre los 41 y 45 años.

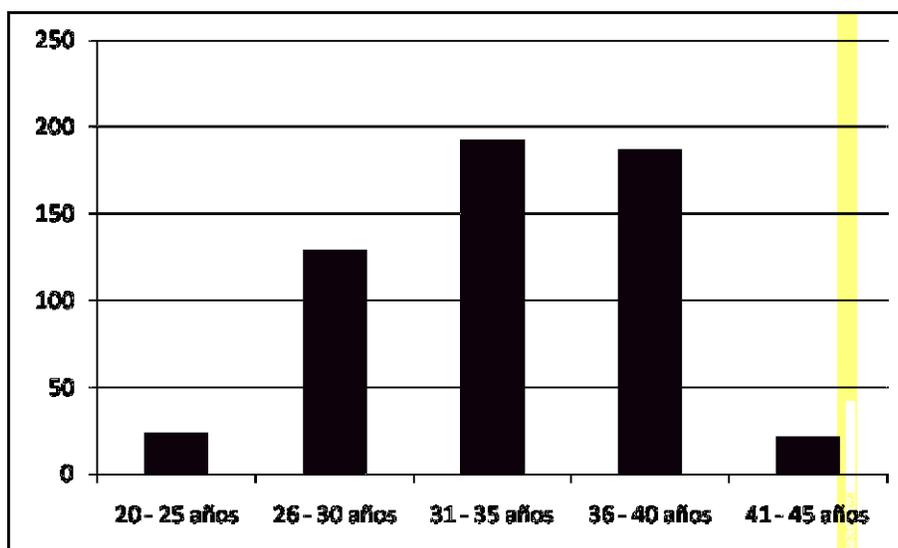


Gráfico 9. Distribución de los grupos etáreos en pacientes sin complicaciones perinatales. En el eje de las X se observan los grupos de edades maternas y en el de las Y el número de pacientes .

Cuando se analiza la distribución por grupos de edades maternas en aquellas mujeres que presentaron complicaciones perinatales es la misma que la observada en las que no las presentaron como se observa en el gráfico 10. Las diferencias entre estos grupos no son estadísticamente significativas ($p=3,75$). Asimismo, en el gráfico 11 se analizan los grupos etáreos de las mujeres con las complicaciones perinatales más frecuentes, en donde tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=1,25$).

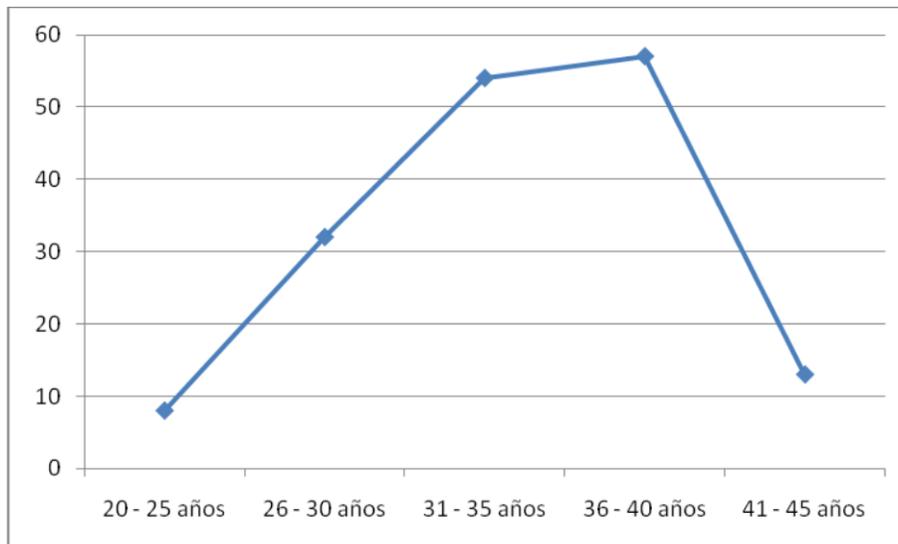


Gráfico 10. Distribución de los grupos etáreos de las mujeres con complicaciones perinatales. En el eje de las X se observan los diferentes grupos de edades maternas y el en de la Y el número de pacientes.

Se presentaron complicaciones perinatales en el 22,8% de las pacientes y si se excluyen aquellas con interrupción voluntaria del embarazo (18 pacientes) se reduce al 20,3%.

Se analizan y comparan, en la tabla 28 las complicaciones perinatales que se presentaron en las 718 pacientes analizadas en el estudio. Las complicaciones más frecuentes fueron el parto pretérmino, la restricción del crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer en el 6,4%, 5,4% y 5,2% respectivamente. La tasa de aborto espontaneo fue del 0,4% y no hubo interrupciones voluntarias del embarazo en pacientes con tamizaje negativo. En las pacientes con tamizaje combinado positivo se observaron complicaciones perinatales en el 46,2% de las pacientes, sin embargo si se excluyen las pacientes con IVE estas disminuyen a 18,5%. No existen diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la tasa de complicaciones perinatales. La tasa de aborto espontaneo fue del 4,6% y las 3 pacientes con esta complicación tenían fetos con síndrome Down (2) y trisomía 13 (1).

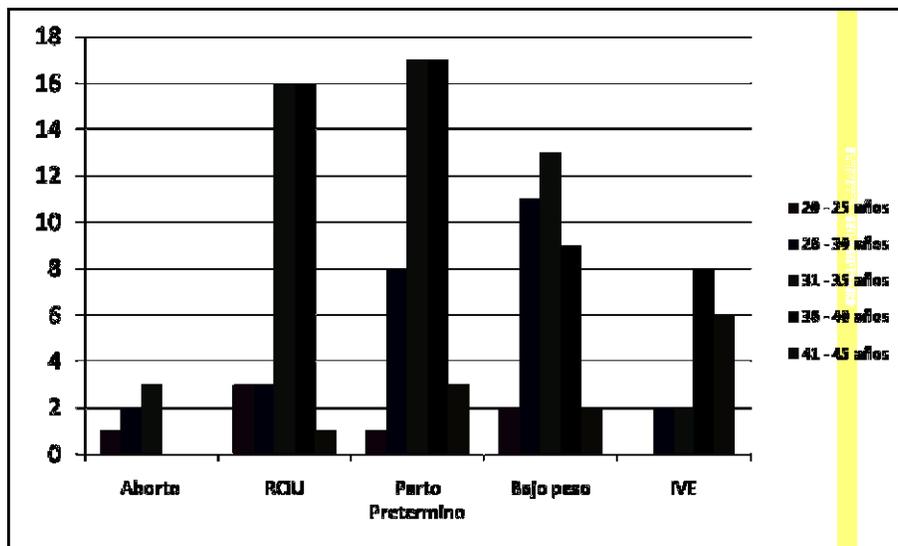


Gráfico 11. Distribución de las complicaciones perinatales más frecuentes según los grupos etáreos en la mujeres estudiadas. En el eje de las X se observan las complicaciones perinatales y en el eje de las Y el número de pacientes. Cada barra corresponde a un grupo etáreo .

*IVE: Interrupción voluntaria del embarazo.

La complicación que se observó con mayor frecuencia en las pacientes con tamizaje positivo fueron el bajo peso al nacer, aborto espontáneo y RCIU con el 7,7%, 4,6% y 3,1% respectivamente. De las 24 pacientes con cariotipos anormales, 18 (75%) interrumpieron voluntariamente el embarazo.

Llama la atención que en el grupo con tamizaje positivo no se presentaron malformaciones congénitas no asociadas a cromosopatías ni óbitos fetales, al parecer todas las complicaciones estuvieron relacionadas a la función placentaria o complicaciones maternas como veremos más adelante.

9.4.2 RELACION ENTRE LOS VALORES DE LOS ANALITOS SÉRICOS Y COMPLICACIONES PERINATALES

En nuestro estudio el 24,6% de todas nuestras pacientes (177 mujeres) presentaron MoM's de PAPP-A de 0,5 o inferiores.

Tabla 28. Complicaciones perinatales observadas en la población estudiada

Complicación perinatal	Población total		Población con tamizaje positivo	
	n	(%)	n	(%)
Ninguna	554	77,2	35	53,8
Aborto	6	0,8	3	4,6
RCIU	39	5,4	2	3,1
Pretérmino	46	6,4	2	3,1
Bajo peso	37	5,2	5	7,7
IVE	18	2,5	18	27,7
EFNS	2	0,3	0	0
Cardiopatía congénita	6	0,8	0	0
Polihidramnios	2	0,3	0	0
Obito fetal	2	0,3	0	0
Ventriculomegalia	3	0,4	0	0
Alteraciones renales	2	0,3	0	0
Alteraciones faciales	1	0,1	0	0
Total	718	100	65	100

Análisis SPSS 15.0. Chi 2 Pearson. $P < 0.01$

IVE. Interrupción Voluntaria del Embarazo

EFNS Estado Fetal No Satisfactorio

Se analiza la relación entre los niveles de los MoM's de PAPP-A y el resultado perinatal, en las pacientes con y sin complicaciones perinatales estos fueron 0,794 y 0,939 respectivamente como se observa en el gráfico 12, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,585$).

Asimismo, se analizan estos valores en relación con el peso del recién nacido, la edad gestacional al nacer y anomalías en el cariotipo y en ninguna de ellas se observó diferencia estadísticamente significativa como se detalla en la tabla 29.

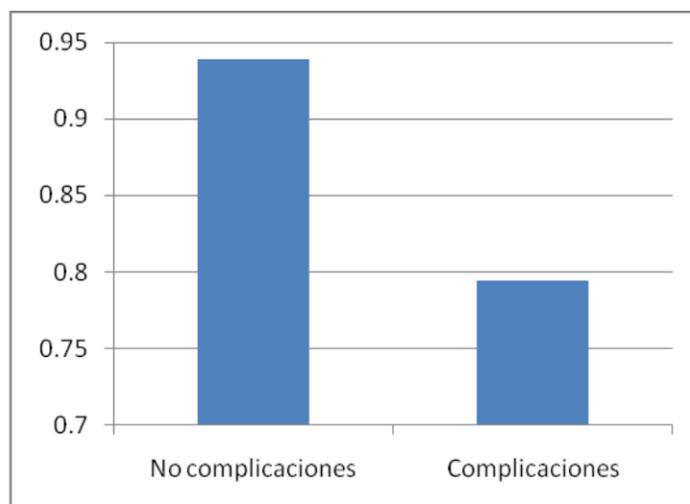


Grafico 12. Valores de MoM's de PAPP-A en pacientes con complicaciones perinatales. En el eje de la Y se observan los valores de MoM's de PAPP-A.

Tabla 29. Relación de los valores de Mom's de PAPP-A y el resultado perinatal.

Relación de MoM's de PAPP-A y diferentes variables	Valor de P
Peso del RN	0.511
Edad Gestacional al nacer	0.186
Complicación perinatal	0.585
Resultado del cariotipo	0.316

Análisis SPSS 15.0.

Se realiza el mismo análisis para los valores de MoM's de B-hCG y su relación con el resultado perinatal los cuales se detallan en la tabla 30. En ningún caso se observó una diferencia significativa.

Tabla 30. Relación de los valores de MoM's de B-hCG y el resultado perinatal.

Relación de MoM's de B-hCG y diferentes variables	Valor de p
Peso del RN	0.565
Edad Gestacional al nacer	0.450
Complicación perinatal	0.580
Resultado del cariotipo	0.492

Análisis SPSS 15.0.

9.4.3 VIA DEL PARTO

En la tabla 31 se analiza la vía del parto y no se observa un aumento en el riesgo de cesárea en las pacientes con tamizaje combinado positivo. El 53,3% de las pacientes con tamizaje negativo presentaron parto vaginal y el 43,6% parto por cesárea, una diferencia no significativa ($p=0,125$). Asimismo, las pacientes con tamizaje positivo el 33% tuvo parto vaginal y el 38,5% parto por cesárea sin que esto represente una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,349$).

Tabla 31. Vía del parto en pacientes con tamizaje positivo.

Vía del parto	Población total		Población con tamizaje positivo		Valor de p
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Vaginal	383	53,3	22	33,8	0,125
Cesárea	313	43,6	25	38,5	0,349
No aplica*	22	3,1	18	27,7	
Total	718	100,0	65	100	

Análisis SPSS 15.0 . Chi 2 Pearson. $P < 0.01$

*Aborto, espontaneo o inducido.

9.5 COMPLICACIONES MATERNAS

Se analizan las complicaciones maternas que se observaron en el grupo de las 718 pacientes estudiadas. Como se observa en el gráfico 13 las curvas de distribución por grupos de edades maternas en relación con la presentación o no de complicaciones maternas durante el embarazo muestra una distribución normal en los dos grupos de pacientes y no existe una relación significativa entre ellos ($p=0,712$).

Se presentaron complicaciones en el 13% de las maternas y estas se puntualizan en la tabla 32.

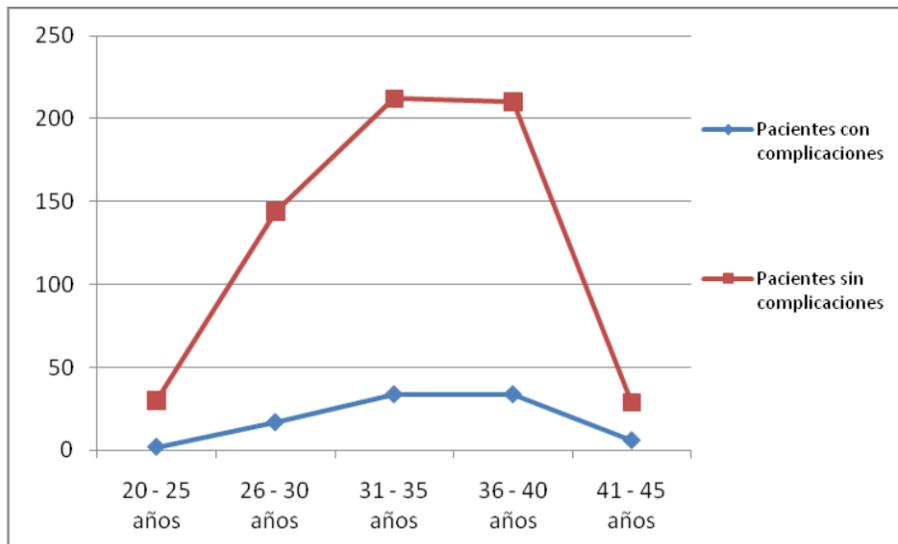


Gráfico 13. Distribución de los grupos etareos de las pacientes con y sin complicaciones maternas durante el embarazo. En el eje de las X se observan los grupos de edades maternas y en el eje de las Y el numero de pacientes. La línea roja corresponde a las pacientes sin complicaciones y le línea azul a aquellas con complicaciones.

Tabla 32. Tasa de complicaciones maternas durante el embarazo.

Presencia de complicaciones	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
Si	93	13,0
No	625	87,0
Total	718	100,0

Análisis SPSS 15.0 . Chi 2 Pearson. P < 0.01

Las principales complicaciones fueron, preeclampsia (6,1%), diabetes gestacional (1,8%), ruptura prematura de membranas (1%), autoinmunidad (0,7%), placenta previa (0,7%) e insuficiencia placentaria (1,9%) detalladas en la tabla 33.

En el grupo de pacientes con tamizaje positivo la tasa de complicaciones maternas fue del 6,15%, una diferencia no significativa respecto al grupo de pacientes con tamizaje negativo (p=0,658). En estas pacientes solo se observó preeclampsia en el 1,5% de las maternas

diabetes gestacional en el 4,6% de ellas.

Tabla 33. Diferentes complicaciones maternas durante la gestación

Complicación	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
Ninguna	626	87,2
Preeclampsia	43	6,0
Diabetes gestacional	13	1,8
Atonía uterina	2	,3
Autoinmunidad	5	,7
Hiperémesis gravídica	1	,1
*RPM	7	,9
Placenta previa	5	,7
Útero bicorne	1	,1
Insuficiencia placentaria	14	1,9
total	718	100

Análisis SPSS 15.0 . Chi 2 Pearson. $P < 0.01$

*RPM: Ruptura Prematura de Membranas

9.5.1 RELACION ENTRE LOS VALORES DE LOS ANALITOS SÉRICOS Y COMPLICACIONES MASTERNAS

Cuando se analiza la relación entre los valores de MoM's de PAPP-A y B-hCG y la presentación de complicaciones maternas no se observan diferencias significativas como se especifica en la tabla 34.

Tabla 34. Relación de los valores de los analítos séricos de primer trimestre y las complicaciones maternas.

Complicaciones maternas	Valor de P	
	PAPP-A	B-hCG
Presentación de complicaciones maternas	0.576	0.302
Tipo de complicación materna	0.418	0.188

Análisis SPSS 15.0.

En nuestro estudio no se observó relación entre la presencia de un tamizaje combinado positivo y el desarrollo de complicaciones maternas durante la gestación.

12. DISCUSION

Avances significativos se han obtenido las últimas dos décadas en el tamizaje y detección del síndrome Down. Antes de los años 80's el tamizaje consistía en usar la edad materna de 35 años como punto de corte para identificar a las pacientes de alto riesgo, a quienes se les ofrecían procedimientos diagnósticos prenatales en el segundo trimestre. El estado del arte actual en tamizaje prenatal de aneuploidías incorpora el análisis de los analitos de primer trimestre PAPP-A y B-hCG en combinación con la medición ecográfica de la sonolucencia nucal fetal. Esta aproximación ha sido aprobada y recomendada por la ACOG, la Sociedad Americana de Genética Médica y la Sociedad Inglesa de Ginecología y Obstetricia. Sin embargo, existen diferentes reportes en la literatura que publican como existen variaciones en los valores de MoM's de los analitos séricos de acuerdo a diferentes factores como la raza, la condición de fumadora, diabetes mellitus, embarazos concebidos con TRA, y embarazos gemelares entre otros. Estas variaciones pueden cambiar la sensibilidad de la prueba y alterar así la tasa de falsos positivos aumentando la cantidad de procedimientos invasivos (Spencer et al 2003, 2004, 2005a, 2005b, 2007 y 2010, Kagan et al 2007). Existe un reporte de casos, aun no publicado, realizado en nuestro país (Orjuela J. et al), que refiere que los valores de los MoM's de la PAPP-A, en la población analizada por ellos, son un 8% más bajos respecto a la población caucásica y que esto podría ser la causa de la tasa de falsos positivos superior a la esperada del 5% y reportada en la literatura mundial (Nicolaidis et al 2005).

Los hallazgos del presente trabajo agregan evidencia a la ya existente, confirmando que el método más efectivo de tamizaje para aneuploidías es la combinación de la edad materna,

la medición de la sonolucencia nucal fetal y los analítos séricos PAPP-A y B-hCG entre la semana 10 y 13,6 de gestación.

Este fue un estudio retrospectivo y descriptivo de corte transversal en donde se analizaron 718 pacientes con una edad promedio de 33,6 años en donde el 38,8% eran mayores de 35 años. Llama la atención que el 61,2% de las mujeres analizadas eran de bajo riesgo (menores de 35 años) lo que es un reflejo del nivel educativo y del estrato socioeconómico (alto y medio alto) del que provenían nuestras pacientes, en los cuales existe mayor facilidad de acceso a la información y a este tipo de pruebas. Otra posibilidad es que a las pacientes mayores no se les esté tamizando sino que estén siendo llevadas directamente a procedimientos diagnósticos invasivos, lo cual explicaría el relativamente bajo número de pacientes de este grupo etáreo.

Otra de las variables que se considera de importancia en el momento de analizar los valores de los metabolitos es el peso materno, ya que cuando este aumenta se ha relacionado con un aumento en la tasa de falsos positivos debido a que estos disminuyen su concentración a medida que el peso aumenta, así pues, esto podría modificar el riesgo individual de cada paciente. Las pacientes analizadas tenían en promedio un peso de 60,6 Kg. El 90% de las pacientes se encontraba entre 41 y 70 Kg de peso y solo el 2,7% eran obesas. Es por esto que el peso materno no fue un factor importante a tener en cuenta en cuanto a ajustes para los cálculos de riesgo (Spencer et al 2003).

La edad gestacional promedio al análisis fue de 12,5 semanas, estando cerca de la mitad de las pacientes (42%) entre las 12 y 12,6 semanas de gestación. El 5,3% tenía entre 10 y 10,6 semanas de gestación, el 23,1% entre las 11 a 11,6 semanas y el 29,5% entre las 13 a 13,6 semanas. Estas diferencias en la edad gestacional son importantes ya que la sensibilidad de

la prueba es mayor con una tasa fija de falsos positivos del 5% cuando el tamizaje serológico se realiza a edades gestacionales más tempranas (entre la semana 9 y 10 de gestación). Según reportes de Wright D. et al (2007), la sensibilidad de los análisis séricos de primer trimestre de las 8 a las 8,6 semanas de gestación, sin medición de la SN y con una tasa de falsos positivos del 3%, es del 69%. Esta se mantiene estable en el 67% entre las 9 y 9,6 semanas, desciende ligeramente a partir de esta edad gestacional siendo de 64% a las 10 semanas, 62% a las 11 semanas y 59% a las 13 semanas. Igualmente, cuando se combina con la medición de la SN a las 12 semanas, la sensibilidad es del 86% a las 8 semanas y 81% a las 12 semanas. En nuestro estudio, los valores de los MoM's de la PAPP-A mostraron diferencias significativas entre los diferentes grupos de edades gestacionales ($p < 0,005$), sin embargo el tamaño muestral impide que se calculen valores normales para cada grupo y asimismo que se establezcan tasas de detección en cada grupo con dichos valores. Los valores de PAPP-A, B-hCG y sus MoM's en la población estudiada, reportaron un promedio de PAPP-A expresado en mU/L de 2,83 y para los MoM's fue de 0,907. Los valores de MoM's de PAPP-A en la población analizada fueron un 11,8% más bajos en comparación con lo reportado para la población caucásica ($p < 0,005$). Sin embargo, esta diferencia no fue significativa para los MoM's de la B-hCG ($p > 0,005$). Los hallazgos anteriores confirman hallazgos previos (Orjuela et al, Spencer et al 2007).

Existen diferencias poblacionales importantes entre todas las razas evaluadas hasta el momento (Ardawi et al 2007a). En un estudio realizado por Kranzt et al (2007) con más de 30.000 mujeres tamizadas en primer trimestre, obtuvo valores de MoM's de PAPP-A de 0,99 en mujeres hispanas, estos fueron aunque similares a los obtenidos en nuestro estudio,

significativamente más altos ($p=0,005$). Sin embargo, en ese estudio no especifican el origen de la población latina analizada y esto puede ser importante ya que en Latinoamérica varían en forma considerable los ancestros y el mestizaje, en cada zona del continente, existiendo países con un mayor componente caucásico (Argentina, Uruguay) y otros con una elevada influencia amerindia (Ecuador, Peru), lo que le brinda a cada país características únicas. Incluso a lo largo de Colombia se reporta una gran heterogeneidad étnica con variabilidad según el departamento analizado, por ejemplo, el departamento de Antioquia, tiene un mayor porcentaje de ancestros caucásicos, mientras que la Costa Pacífica tuvo una fuerte influencia africana en su constitución. Por tanto es necesario continuar realizando nuevos estudios en nuestra población, prácticamente regionales, que contribuyan a que los datos sean más representativos y permitan establecer así nuestros propios valores normales.

Un factor importante a tener en cuenta y que probablemente influya sobre los resultados finales del tamizaje combinado de primer trimestre es el hecho de que la medición de la sonolucencia nuchal era realizada en diferentes instituciones. Se asumió que al ser instituciones reputadas en nuestro medio y con varios años de experiencia en la práctica del ultrasonido lo hacían cumpliendo los criterios establecidos por la FMF. Las fotos de las SN eran revisadas por el equipo de Genetix para ser ingresadas al estudio, sin embargo esto puede ser un sesgo a la hora de realizar el cálculo estadístico ya que las variaciones interinstitucionales e interoperador podrían alterar los MoM's de la SN y esto el calculo estadístico. A pesar de esto, la tasa de detección de trisomía 21 fue del 100% con una tasa de falsos positivos del 5,7%. La sensibilidad reportada en la literatura varía de acuerdo a los diferentes estudios, esta puede oscilar entre el 80% y el 92% (Nyberg et al 2006, Spencer et

al 2007, Anderson et al 2009), aunque el presente trabajo reporta una mayor tasa de detección, también aumenta la tasa de falsos positivos, la cual oscila en trabajos previos entre 3% y 7,2%. Estas diferencias pueden ser atribuidas al tamaño de la muestra, a la edad materna, pero también podrían ser explicadas por los valores de PAPP-A más bajos en nuestra población. Además, en el grupo de pacientes con tamizaje negativo se presentaron abortos espontáneos que no fueron estudiados citogenéticamente por lo que se desconoce si correspondían a verdaderos o negativos; cambiando la sensibilidad de la prueba. Del mismo modo es importante tener en cuenta que el 22% de las pacientes se perdieron en el seguimiento y en este grupo podrían también encontrarse resultados falsos negativos no detectados en el presente estudio.

La edad materna es un factor determinante a la hora de realizar el cálculo estadístico de riesgo. Es por esto que la literatura reporta tasas de falsos positivos en mujeres de 20 años del 2% mientras que a los 40 esta aumenta al 30% (Spencer et al 2007). En nuestro estudio, la edad promedio de pacientes con tamizaje positivo fue de 37,1 años y, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,005$) respecto a las mujeres con tamizaje negativo, podría explicar la mayor tasa de falsos positivos, si aumentáramos el tamaño muestral.

Aun así, la tasa de detección es claramente superior al 30% alcanzada por la edad materna y al 65% del tamizaje de segundo trimestre. De esta manera, si nos basáramos en la edad materna para realizar procedimientos invasivos, se habrían realizado 279 de ellos, es decir al 38,78% de la población analizada y no 65 (9,1%) como se realizaron. Esta disminución en la cantidad de procedimientos invasivos también se ha observado en diferentes revisiones y es por esto que diferentes sociedades científicas, como la ACOG o la Sociedad

Británica de Ginecología y Obstetricia, lo han recomendado y adoptado como método de tamizaje sustituyendo al de segundo trimestre (Driscoll et al 2009, Chasen 2010).

El valor predictivo positivo de la prueba en este estudio fue del 37%, es decir, que cuando una paciente obtiene un resultado positivo, aproximadamente 4 de cada 10 obtendrán realmente un feto aneuploide. Este dato es muy importante a tener en cuenta para el asesoramiento genético de estas pacientes y no debe confundirse con la tasa de falsos positivos que tiene en cuenta a toda la población analizada.

Se han propuesto diferentes puntos de corte para establecer la prueba como positiva o negativa y derivar así a las pacientes a procedimientos invasivos. Estos puntos de corte están basados en las tasas de detección, falsos positivos y en el riesgo de pérdida fetal derivado de estos procedimientos diagnósticos. Tradicionalmente se han establecido en 1 en 300, 1 en 250 o en 1 en 200 según diferentes reportes de la literatura (Avgidou et al 2005, Nicolaides et al 2005, Malone 2005). Una propuesta interesante es la que hace Nicolaides et al (2005) en un estudio con más de 75.000 pacientes tamizadas en primer trimestre. El propone la conformación de tres grupos (A, B y C) y el establecimiento del punto de corte en “1 en 100” ya que en este grupo (grupo A) se encontraría el 2% de la población y sería el candidato a procedimientos diagnósticos invasivos teniendo en cuenta que el 92,5% de los fetos con SD se encuentran en este grupo. Existiría un segundo grupo de pacientes con riesgos entre 1 en 101 y 1000 (Grupo B). En este grupo, según este autor, se encontraría el 16% de la población y propone que a estas se les realicen marcadores ecográficos adicionales como hueso nasal, ductus venoso o regurgitación tricuspídea. Si estos marcadores se encuentran anormales, estas pacientes pasan al grupo A. Y el último grupo serían aquellas pacientes con riesgos estimados inferiores a 1 en 1001 (grupo C). El estima

que en este se encontraría el 82% de la población. La distribución de las pacientes del presente trabajo fue similar a la reportada por Nicolaides, en donde el 78,1% de las pacientes presento un riesgo bajo de aneuploidía inferior a 1 en 1001 (grupo C), el 17,04% presentó un riesgo intermedio de 1 en 101 a 1 en 1000 (grupo B), el 4,45% un riesgo superior a 1 en 100 (grupo A) y el 9,1% de ellas fue catalogada como alto riesgo con un riesgo superior a 1 en 250 y ameritó procedimientos invasivos diagnósticos. Con esta aproximación se disminuye la tasa de falsos positivos al 2,3% y la tasa de detección se mantiene en 92%. Esta estrategia es la que se usa en la actualidad en la *Medicine Fetal Foundation* de Londres, pioneros en este tema. En nuestro estudio el 43,7% de los fetos con trisomía 21 presentaron un riesgo de 1 en 50 o mayor y el 56,2% un riesgo mayor de 1 en 100. De las pacientes con tamizaje positivo pero con cariotipos normales el 12,3% y 21,5% presentaron este riesgo respectivamente, una diferencia significativa ($p < 0,005$). Sin embargo, con los datos obtenidos y por el tamaño muestral, no es posible variar el punto de corte establecido de 1 en 250 a 1 en 100 en nuestra población para disminuir la tasa de falsos positivos. Además, también se requiere certificación para realizar estas nuevas medidas ecográficas y podría aumentar los costos en nuestro medio por lo que harían falta nuevos estudios prospectivos para analizar este punto. Igualmente, el software que se usó en este estudio no permitía incluir en el cálculo estadístico la presencia de hueso nasal u otros marcadores ecográficos de aneuploidía lo que puede contribuir a la tasa de falsos positivos. Los softwares actuales permiten incluir estos marcadores pero continúan con los mismos puntos de corte, no los han disminuido (Lifecycle de Perkin Elmer).

En nuestro estudio, el 95,4% de las pacientes con tamizaje positivo se realizaron amniocentesis y el 4,6% no aceptaron el procedimiento por miedo a sus complicaciones sin

embargo, todas recibían asesoramiento genético con este fin. Las pacientes que no se realizaron procedimientos invasivos fueron mujeres con antecedentes de pérdida recurrente de la gestación (2 pacientes) y miedo a la pérdida fetal (1 paciente). A estas pacientes se les realizó seguimiento ecográfico y una de ellas presentó preeclampsia y en los tres casos los recién nacidos fueron fenotípicamente normales. Las pacientes con fetos con trisomía 21 en comparación con los normales presentaron un aumento en la edad materna, sonolucencia nuchal y B-hCG materna ($>2.0\text{MoM}$) y una disminución de la PAPP-A ($<0.5\text{ MoM}$) siendo estas diferencias significativas ($p>0,005$). De todos los fetos diagnosticados con alteraciones cromosómicas, el 66,6% presentaron trisomía 21, 12,5% trisomía 18 y en el 20,9% de los casos otras aneuploidías (monosomía X, síndrome Klinefelter y trisomía 13). Todas fueron adecuadamente detectadas por la prueba a pesar que la literatura reporta tasas de detección más bajas, 76% (Nicolaidis et al 2005), en comparación con la detección de SD. Los hallazgos en los resultados del cariotipo en líquido amniótico son similares a los publicados en la literatura, siendo el SD la patología hallada con mayor frecuencia (Tepperberg et al 2001).

Los MoM's de la PAPP-A han sido reportados como el marcador sérico más sensible para la detección de aneuploidías pero además se ha visto su utilidad en la predicción de complicaciones perinatales y maternas durante la gestación (Goetzl 2010) especialmente cuando este es inferior a 0,5 o valores inferiores al percentil 3. Las complicaciones perinatales reportadas han sido el parto pretérmino, la restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, preeclampsia y aborto espontáneo.

En cuanto al resultado perinatal, se presentaron complicaciones en el 22,8% de las pacientes evaluadas y cuando se analiza la distribución por grupos de edades maternas en aquellas mujeres que presentaron complicaciones perinatales es la misma que la observada en las que no las presentaron. Lo anterior es importante ya que la edad materna, tanto mujeres mayores de 40 años como adolescentes, ha sido considerada un factor de riesgo para ciertas complicaciones tanto fetales como maternas (Moore 2008, Haws et al 2009). Sin embargo, si se excluyen las pacientes que interrumpieron voluntariamente su embarazo esta se reduce al 20,3%. Las complicaciones más frecuentes fueron el parto pretérmino, la restricción del crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer en el 6,4%, 5,4% y 5,2% respectivamente. La tasa de aborto espontáneo fue del 0,4% y no hubo interrupciones voluntarias del embarazo en pacientes con tamizaje negativo. En las pacientes con tamizaje combinado positivo se observaron complicaciones perinatales en el 46,2% de las pacientes, sin embargo si se excluyen las pacientes con IVE estas disminuyen a 18,5%. La tasa de aborto espontaneo fue del 4,6% en las pacientes de con tamizaje positivo. Sin embargo, cuando se analizan los valores de MoM's de PAPP-A y B-hCG no se encontraron diferencias significativas ($p>0,005$) en la tasa de complicaciones perinatales ni relación con las mismas (parto pretérmino, bajo peso, RCIU y preeclampsia) que reporta la literatura y esto también puede deberse al tamaño muestral y a la pérdida del 22,5% de las pacientes del estudio por imposibilidad en obtener suficientes datos.

De igual manera, cuando se analizan las complicaciones maternas tampoco se hallaron diferencias significativas ($p>0,005$) entre los grupos de pacientes con tamizaje positivo o negativo o con los valores de los MoM's de los análisis séricos. La literatura reporta

asociación de valores bajos de PAPP-A y preeclampsia sin embargo su sensibilidad no es buena, siendo más bien baja del 20%. (Dugoff et al 2010). Existen otros marcadores en desarrollo para este fin.

En conclusión, este estudio confirma hallazgos reportados por otros autores que reafirman al tamizaje combinado de primer trimestre como el estándar de cuidado para el tamizaje de aneuploidías. De igual manera, se confirma que los valores de los MoM's de PAPP-A en nuestra población son más bajos que los reportados en población caucásica y que esto no ha afectado las tasas de detección pero si podría contribuir al leve aumento en la tasa de falsos positivos. Se requiere de nuevos estudios con un mayor número de pacientes para establecer valores normales poblacionales y determinar si el tamizaje de primer trimestre es también de utilidad en la predicción del resultado perinatal adverso como reporta la literatura mundial, hallazgo que no logramos documentar con este estudio. Asimismo, idealmente estos estudios deben ser prospectivos con instituciones con personal certificado para la medición de los marcadores ecográficos. A pesar de las limitantes que presenta este trabajo es muy importante porque es un reflejo de lo que ocurre en este momento en nuestra ciudad y nos permite plantear alternativas y mejoras en nuestro asesoramiento y manejo de nuestros pacientes y sistema de salud.

13. CONCLUSIONES

Los Valores de MoM's de PAPP-A fueron un 11,8% inferiores a lo reportado para la población caucásica, lo cual podría modificar el riesgo individual, sin que esto modifique en una forma drámatica los puntos de corte establecidos. Además, por el tamaño de la muestra no es posible extrapolar estos valores a toda la población bogotana.

La sensibilidad del tamizaje del primer trimestre para la detección de aneuploidías en el presente trabajo fue del 100%, con una tasa global de falsos positivos del 5,7%, mientras que esta fue del 2% en menores de 30 años y del 30% en mayores de 40 años.

La tasa de falsos negativos fue de 0% reflejando la alta sensibilidad de la prueba de tamizaje en primer trimestre en el presente estudio. Sin embargo hay que tener el cuenta la alta tasa de pérdida de pacientes en su seguimiento y los abortos espontáneos no diagnosticadas citogenéticamente en el grupo de falsos negativos.

La tasa de falsos positivos fue del 5,7%, superior a la reportada por la literatura mundial y esto puede guardar relación con los bajos niveles de PAPP-A, ya que desde el punto de vista bioquímico es el marcador de riesgo más importante y determinante en todas las aneuploidías.

La determinación de los valores de referencia para cada población son de gran ayuda en el momento de implementar estas pruebas de tamizaje, puesto que disminuyen la tasa de falsos positivos y el número de mujeres que van a ser sometidas a procedimientos invasivos.

En el presente estudio no se observó ninguna relación entre el tamizaje positivo o negativo o los valores de MoM's de PAPP-A y el resultado perinatal adverso como lo reporta la literatura. Lo mismo ocurrió para las complicaciones maternas.

14. RECOMENDACIONES

Se deben realizar nuevos estudios prospectivos en nuestra población aumentando el número de pacientes para establecer valores normales extrapolables a la población colombiana y con mínima variación interinstitucional en la toma de los análisis séricos y medición de los marcadores ecográficos de primer trimestre.

Uso de softwares de cálculo estadístico actualizados que permitan incluir los nuevos marcadores ecográficos para disminuir así la tasa de falsos positivos.

Diseño de estrategias metodológicas que permitan captar y seguir un mayor número de pacientes ya que en el presente estudio se perdieron el 22,5% de ellas.

15. BIBLIOGRAFIA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. 2007. Invasive Prenatal Testing. ACOG. Practice Bulletin No 88. 110:1459-67.
2. Anderson C., Brown CH., 2009. Fetal Chromosomal Abnormalities: Antenaal Screening and Diagnosis. *Am Fam Physician* 79(2):117-123.
3. Ardawi MS., Narat HA., Rouzi AA., et al. 2007. The Effect of Cigarette of Sheecha Smoking on First Trimester Markers of Down Syndrome. *BJOG* 114:1397-1401
4. Ardawi MS., Narat HA., Rouzi AA., et al. 2007a. Maternal Serun Free-Beta Chorionic Gonadotrophin, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Fetal Nuchal Translucency Thickness at 10 -13 (+6) Weeks in Relation to Co-Variables in Pregnant Saudi Women. *Prenat Diagn.* 27:303-11
5. Avgidou K., Papageorghiou A., Bindra R., et a. 2005. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30.564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 192:1761-1767.
6. Bahado-Singh R.O., Wapner R., Thom E., et al. 2005. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 192: 1357-1361.
7. Bahado-Singh R.O., Argoti P. 2010. An Overview of First-Trimester Screening for Chromosomal Abnormalities. *Clin Lab Med* 30:545-555.
8. Brahona JL. 2009. www.uacj.mx/ICB/RedCIB

9. Barrett S., Bower C., Hadlow N.C. 2008. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn* 28:28-35.
10. Borrell A., Casals E., Fortuny A., et al. 2004. First Trimester Screening for Trisomy 21 Combining Biochemistry and Ultrasound at Individually Optimal Gestational Ages. An Interventional Study. *Prenat Diagn* 24:541-545.
11. Borrell A., Gonc e A., Martinez J. et al. 2005. First Trimester Screening for Down Syndrome with Ductus Venosus Doppler Studies in Addition to Nuchal Translucency and Serum Markers. *Prenat Diagn* 25:901-905.
12. Borrell A., Gonc e A., Martinez J. et al. 2006. First Trimester Screening for Down Syndrome with Ductus Venous Doppler Studies in Addition to Nuchal Translucency and Serum Markers. *Prenat Diagn* 25:901-5
13. Braithwaite J.M., Pepera T.A., et al. 1996. Nuchal Translucency Measurements: Training of Potential Examiners. *Ultrasound Obstet Gynecol* 8:192-5.
14. Canick JA., MacRae AR. Second Trimester Screening. 2005. *Semin Perinatal* 29:203-208.
15. Casasbuenas A, Wong AE, Sepulveda W. 2009. First-trimester nasal bone length in a normal Latin American population. *Prenat Diagn*. 29:108-12.
16. Caughey AB., Hopkins LM., Norton ME. 2006. Chorionic Villus Sampling Compared with Amniocentesis and the Difference in the Rate of Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol* 108:612-616.

17. Cicero S., Curcio P., Papageorgiou A., et al. 2001. Absence of Nasal Bone in Fetuses with Trisomy 21 at 11-12 Weeks of Gestation: *An Observational Study. Lancet* 358:1665-7.
18. Comstock CH., Malone FD., Ball RH. et al. 2006. Is There a Nuchal Translucency millimeter Measurement Above Which There is no Added Benefit from First Trimester Serum Screening? *Am Journal Obstet Gynecol* 195:143-7.
19. Cuckle H.S., Malone F.D., Wright D., Porter T.F., et al. 2008. Contingent screening for Down syndrome – results from the FaSTER trial. *Prenat Diagn* 28:89-94.
20. Charas YT., Liao AW., Spencer K., et al. 2000. First Trimester Maternal Serum Free B Human Chorionic Gonadotrophin and Pregnancy Associated Plasma Protein A as Predictors of Pregnancy Complications. *BJOG* 107:1265-1270.
21. Chasen S.T. 2010. Clinical Implication of First-Trimester Screening. *Clin Lab Med* 30:605-611.
22. De Biasio P., et al 1999. First Trimester Screening for Down Syndrome Using Nuchal Translucency Measurement with Free B-hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of Gestation – The Combined Test. *Prenatal Diagn* 19:360-363.
23. De Biasio P., Canini S., Crovo A., et al. 2003. Early Vaginal Bleeding and First Trimester Markers for Down Syndrome. *Prenat Diagn* 23:470-273.
24. Driscoll D., Morgan MA, Schulkin J. 2009a. Screening for Down Syndrome: Changing Practice of Obstetricians. *Am J Obstet Gynecol*;200:459-62.
25. Driscoll D., Gross S., 2009b. Prenatal Screening for Aneuploidy. *NEJM* 360;24:2556-62.

26. Dugoff L. 2010. First and Second Trimester Maternal Serum Markers for Aneuploidy and Adverse Obstetric Outcomes. *Obstet Gynecol* 115:1052-61.
27. Falcon O., Auer M., Gerovassili A., et al. 2006. Screening for Trisomy 21 Fetal tricuspid regurgitation, Nuchal Translucency and Maternal Serum Free B-hCG and PAPP-A at 10 to 13+6 Weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27:151-155.
28. Giudice LC., Conover CA., Bale L., et al. 2002. Identification and Regulation of the IGFBP-4 Protease and Its Physiological Inhibitor in Human Trophoblasts and Endometrial Stroma: Evidence for Paracrine Regulation of IGF-II Bioavailability in the Placental Bed during Human Implantation. *The Journal Clin Endocrin and Metab* 87:2359-66.
29. Goetzl L. 2010. Adverse Pregnancy Outcomes After Abnormal First-Trimester Screening for Aneuploidy. *Clin Lab Med* 30:613-628.
30. Gonc e A., Borrell A., Fortuny A., et al. 2005. First Trimester Screening for Trisomy 21 in Twin Pregnancy: Does the Addition of Biochemistry Make an Improvement?. *Prenat Diagn* 25:1156-1161.
31. Graves Allen E., Freeman SB., Druschel C., et al. 2009. Maternal Risk for trisomy 21 assessed by the Origin of Chromosome Nondisjunction: A Report from the Atlanta and National Down Syndrome Project. *Hum Genet* 125:41-52.
32. Haws R.A., Yakoob M.Y., Soomro T et al. 2009. Reducing Stillbirths: Screening and Monitoring during Pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth* 9:S5.
33. Heinig J., Steinhard J., Schmitz R., et al. 2007. Does Vaginal Bleeding Influence First Trimester Screening Markers for Down Syndrome?. *Prenat Diagn* 27:312-316.

34. Hui PW., Tang MHY., LamHY., et al. 2005. Nuchal Translucency in pregnancies Conceived after Assisted Reproduction Technology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:234-238.
35. Hulten M., Patel S., Tankimanov M., et al. 2008. On the Origin of trisomy 21 Down Syndrome. *Molecular Cytogenetics* 1:21.
36. Kagan K.O, Risova V., Nicolaidis K.H. and Spencer K. 2007. Dose dependency between cigarette consumption and reduced maternal serum PAPP-A levels at 11 - 13+6 weeks of gestation. *Prenatal Diagnosis* 27: 849-853.
37. Kagan KO, Wright D, Spencer K., et al. 2008. First-trimester Screening for Trisomy 21 by Free Beta-Human Chorionic Gonadotropin and Pregnancy-associated Plasma Protein-A: Impact of Maternal and Pregnancy Characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 31(5):493-502.
38. Kagan KO., Cicero S., Stabouliou I., et al. 2009. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 33(3):259-264.
39. Kaisenberg CS., Prols F., Nicolaidis KH., et al. 2003. Glycosaminoglycans and Proteoglycans in the skin of Aneuploid Fetuses with Increased Nuchal Translucency. *Hum Reprod* 12:2544-61.
40. Krantz DA., Hallaban TW., Macri JM., et al. 2005. Maternal Weight and Ethnic Adjustments within a First Trimester Down Syndrome and Trisomy 18 Screening Program. *Prenat Diagn* 25:635-640.
41. Kuehn B., 2006. Study Downgrades Amniocentesis Risk. *JAMA* 296:2663-2664.

42. Leung T.Y., Sahota D.S., Chan L.W., et al. 2008. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31:10-14.
43. Liao AW., Heath V., Kametas N., et al. 2001. First Trimester Screening for Trisomy 21 in Singleton Pregnancies achieved by Assisted Reproduction. *Hum Reprod* 16:1501-1504.
44. Malone FD., Canick JA., Ball RH., et al. 2005. First trimester or second trimester screening, or both for Down's syndrome. *N Engl J Med* 353: 2068-2070.
45. Maiz, N., Valencia, C., Kagan, K., et al. 2009. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 33(5):512-517.
46. Moore L. 2008. Recurrent Risk of Adverse Pregnancy Outcome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 35: 459-471.
47. Natasa T., Novak-Antolic Z., 2006. Serum PAPP-A Levels at 10-1 Weeks of Gestation are Altered in Woman After Assisted Conception. *Prenat Diagn* 26:1206-1211.
48. Nicolaides KH., Azar G., Byrne D., et al. 1992. Fetal Nuchal Translucency: Ultrasound Screening for Chromosomal Defects in First Trimester of Pregnancy. *BMJ* 304:867-9.
49. Nicolaides KHN., Spencer K., Avgidou K., et al. 2005. Multicenter study of first trimester screening for trisomy 21 in 75,821 pregnancies: results and estimation of

- the potential impact of individual risk-oriented two stage first trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25: 221-226.
50. Norton ME. 2010. First Trimester Screening for Chromosomal Abnormalities: Advantages of an Instant Results Approach. *Clin Lab Med* 30:565-571.
51. Nyberg D.A., Hyett J, Johnson J.A. et al. 2006. First Trimester Screening. *Radiol Clin N Am* 44:837-861.
52. Odibo A.O., Sehdev H.M., Dunn L., et al. 2004. The Association Between Fetal Nasal Bone Hypoplasia and Aneuploidy. *Obstetrics and Gynecology*;104:1229-33.
53. Orlandi F., Damiani G., Hallahan T.W., et al. 1997. First Trimester Screening for Fetal Aneuploidy: Biochemistry and Nuchal Translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*;10:381-6.
54. Orlandi F., Rossi C., Orlandi E., 2005. First Trimester Screening for Trisomy 21 Using a Simplified Method to Assess the Presence or Absence of the Fetal Nasal Bone. *Am Journal Obstet Gynecol* 192:1107-11.
55. Otano L., Aiello H., Igarzabal L., et al. 2002. Association between First Trimester Absence of Fetal Nasal Bone on Ultrasound and Down Syndrome. *Prenat Diagn* 22:930-32
56. Palomaki GE., Lee JE., Canick JA., et al. 2009. Technical Standards and Guidelines: Prenatal Screening for Down Syndrome that Includes First Trimester Biochemistry and / or Ultrasound Measurements. *Genetics in Medicine* 9: 669-681.
57. Pellestor F., andreo B., Humeau C., et al. 2003. Maternal Aging and Chromosomal Abnormalities: New Data Drawn from in vitro Unfertilized Human Oocytes. *Hum Genet* 112:195-203.

58. Prefumo F., Sairam S., Bhide A., et al. 2004. Maternal ethnic origin and fetal nasal bones at 11-14 weeks of gestation. *BJOG: 111(2):109-112.*
59. Quing She B., Chen S., Lee FK., et al. 2007. Low Maternal Serum Levels of Pregnancy Associated Plasma Protein A During the First Trimester are Associated with Subsequent Preterm Delivery ith Preterm Premature Rupture or Membranes. *Taiwan J Obstet Gynecol 46:242-47.*
60. Rappaport V. 2008. Prenatal Diagnosis and Genetic Screening – Integration into Prenatal Care. *Obstet Gynecol Clin N Am 35:435-458.*
61. Reddy M., Mennuti MT. 2006. Incorporating First Trimester Down Syndrome Studies into Prenatal Screening. *Obstet Gynecol 1:165-171.*
62. Salamanca A. Tamizaje prenatal: Analisis de Riesgo de Aneuploidía. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecologia 54:213-226.*
63. Sahota DS, Leung TY, Fung TY, et al. 2009. Medians and correction factors for biochemical and ultrasound markers in Chinese women undergoing first-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol 33(4):387-93.*
64. Senat M.V., Bussieres L., Couderc S., et al. 2007. Long term outcome of children born after a first-trimester measurement of nuchal translucency at the 99th percentile or greater with normal karyotype: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol 196:53.e1-53.e6.*

65. Sepulveda W., Wong AE., Dezeraga V. 2007. First Trimester Ultrasonographic Screening for Trisomy 21 Using Fetal Nuchal Translucency and Nasal Bone. *Obstet and Gynecol* 109:1040-5.
66. Sierra S., Stephenson M., 2006. Genetics of recurrent Pregnancy Loss. *Seminars in Reproductive Medicine* 24:17-24.
67. Simpson LL., Malone FD., Bianchi DW., et al. 2007. Nuchal Translucency and the Risk of Congenital Heart Disease. *Obstet Gynecol* 109:376-83
68. Schiott KM., Christiansen M., Petersen OB., et al. 2006. The Consecutive Combined Test Using Test from 8+0 and Nuchal Translucency Scan, for First Trimester Screening for Down Syndrome. *Prenat Diagn* 26:1105-1109.
69. Spandorfer S., Davis OK., Barmat LI., et al. 2004. Relationship between Maternal Age and Aneuploidy in In Vitro Fertilization Pregnancy Loss. *Fertil Steril* 81:5 1265-1269.
70. Spencer K., Souter V., Tul N, et al 1999. A screening program for trisomy 21 at 10 - 14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:231-237.
71. Spencer K., Bindra R., Nicolaidis KH. 2003. Maternal Weight Correction of Maternal Serum PAPP-A and Free B-hCG MoM When Screening for Trisomy 21 in the First Trimester of Pregnancy. *Prenat Diagn* 23:851-855.
72. Spencer K., Bindra R., Cacho AM., et al. 2004. The Impact of Correcting for Smoking status when Screening for Chromosomal Anomalies Using Maternal

- Serum Biochemistry and fetal Nuchal Translucency Thickness in the First Trimester of Pregnancy. *Prenat Diagn* 24:169-173.
73. Spencer K., Heath A., Sheikah A., et al. 2005a. Ethnicity and Need for Correction of Biochemical and Ultrasound Markers of Chromosomal Anomalies in the First Trimester: a Study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean Populations. *Prenat Diagn* 2:365-369.
74. Spencer K., Cisero S., Atzei A., et al. 2005b. The Influence of Maternal Insulin-Dependent Diabetes on Fetal Nuchal Translucency Thickness and First Trimester Maternal Serum Biochemical Markers of Aneuploidy. *Prenat Diagn* 25:927-929
75. Spencer K. 2007. Aneuploidy Screening in the First Trimester. *Am J Med Genet Part C (Seminars in Medical Genetics)* 145C:18-32.
76. Spencer K., Cowans NJ., Nicolaides H. 2008a. Low levels of maternal serum PAPP-A In the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 28: 7-10.
77. Spencer K., Cowans NJ., Molina F., et al. 2008b. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31:147-52.
78. Spencer K., Kagan KO., Nicolaides KH. 2008c. Screening for Trisomy 21 in Twin Pregnancies in the First Trimester: An Update of the Impact of Chorionicity on Maternal Serum Markers. *Prenat Diagn* 28:49-52
79. Spencer K., Epencer C.E., Stamatopoulou A, Staboulidou I and Nicolaides K.H. 2010. Early Vaginal Bleeding has no Impact on Markers Used in First Trimester Aneuploidy Screening. *Prenat Diagn* 30:547-550.

80. Souka AP., Kaisenberg CS., Hyett J., et al. 2005. Increased Nuchal Translucency with Normal Karyotype. *Am Journal Obstet Gynecol* 192:1005-21.
81. Tepperberg J., Pettenati M.J., Rao P.N et al. 2001. Prenatal diagnosis using interphase fluorescence *in situ* hybridization (FISH): 2-year multi-center retrospective study and review of the literature. *Prenat Diagn* 21:293-301.
82. Wapner R., Thom E., Simpson J.S., et al. 2003. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 349:1405-1413.
83. Weisz B., Rodeck C.H. 2006. An update on antenatal screening for Down's syndrome and specific implications for assisted reproduction pregnancies. *Hum Reprod Update* 12: 513-518.
84. Wenstorm K., 2005. Evaluation of Down Syndrome Screening Strategies. *Semin Perinatol* 29:219-224.
85. World Health Organization. 2009. Screening and Early Detection of Cancer. www.who.int/cancer/detection/en.
86. Wright D., Spencer K. and Nix B. 2007. First trimester screening for Down syndrome using free B-hCG, total hCG and PAPP-A: en exploratory study. *Prenatal Diagnosis* 27:1118-1122.
87. Wyatt PR., Owolabi T., Meier C., et al. 2005. Age-specific Risk of Fetal Loss Observed in a Second Trimester Serum Screening Population. *Am Journal Obstet Gynecol* 192:240-6
88. Zygmunt M., McKinnon T., Herr F., et al. HCG Increases Tophoblast Migration in vitro Via the Insulin Like Growth Factor-II/Mannose-6 Phosphate Receptor. 2005. *Mol Hum Reprod* 11:261-267.

16. ANEXOS

16.1 ANEXO 1

FORMULARIO DE INGRESO PARA MUESTRAS DE PRIMER TRIMESTRE

FORMULARIO DE INGRESO PARA PRUEBAS DE TAMIZAJE PRENATAL

Información general del paciente

Fecha de solicitud	DD/MM/AA	Teléfono
Nombre	Dirección	
Apellido	Cédula:	
Fecha de nacimiento	DD/MM/AA	Edad:

Raza del paciente Observaciones

Caucásica		
Negro		
Asiática		
Hispano		

Otra		
------	--	--

Antecedentes ginecológicos

Observaciones

Grávida		Toma de sonolucencia nucal:
Partos		Fecha:DD/MM/AA SN: mm
Abortos		CRL: mm Médico:
FUM	DD/MM/AA	Edad Gestacional actual:
Ultrasonido:	DD/MM/AA	Edad Gestacional por ultrasonido
Fecha Probable de parto	DD/MM/AA	
Embarazo espontáneo:	Si: No:	Invitro: Si: No:
Diabetes Mellitus:	Si: No:	Fumadora: Si: No:
Embarazo múltiple:	Si: No:	Número de fetos:
Fecha de la toma de analitos	DD/MM/AA	Tomado Por:
Peso día de toma de analitos	Kilos	Examen solicitado:

Medico Tratante

Nombre:

--

Apellido
Dirección:
Teléfono

Notas:

16.2 ANEXO 2

FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS

Valor asignado	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nombre										
Edad										
Diabetes Mellitus	Si	No								
Peso en Kg										
Fumadora	Si	No								
Embarzo multiple	Si	No								
TRA	Si	No								
PAPP-A										
MoM PAPP-A										

B-hCG										
Mom B-hCG										
SN en mm										
MoM SN										
LCC										
Edad gestacional l (semanas)										
Riesgo por edad										
Riesgo bioquímico de SD										
Riesgo combinado de SD										

Riesgo combinado de T18										
Resultado interpretado:	Positivo	Negativo	Bioquímico (+)							
Cariotipo	Anormal	Normal	No practicado							
Resultado del cariotipo	Masculino normal	Femenino normal	No aplicada	T21	T18	T13	45X	47XXY		
Complicación neonatal	Ninguna	aborto	RCIU	Prematuro	Bajo peso	IVE	SFA	No aplicada	Cardiopatía	Polihidramnios
Sexo del RN	Masculino	Femenino	No aplicada							

Peso del RN en gramos			No aplica							
Talla del RN en cm			No aplica							
Edad gestacional al parto	atérmino o	pretermi	No aplica							
Via del parto	Vaginal	Cesarea	No aplica							
Complicaciones maternas	Si	No	No aplica							
Cual complicación	preeclampsia	diabetes gestacional	No aplica	Atonia uterina	Autoinmunidad	Hipertensión gravídica	RPM	Placenta previa	HIE	Uterobicornio