

TAMIZAJE COMBINADO DE ANEUPLOIDÍAS DURANTE EL PRIMER
TRIMESTRE DEL EMBARAZO EN COLOMBIA

CLARA CECILIA ALVARADO GARZON

COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
MAESTRIA EN CIENCIAS CON ENFASIS EN GENETICA HUMANA

BOGOTA
2010

TAMIZAJE COMBINADO DE ANEUPLOIDÍAS DURANTE EL PRIMER
TRIMESTRE DEL EMBARAZO EN COLOMBIA

CLARA CECILIA ALVARADO GARZON

Tesis

Director: Carlos Martín Restrepo

Asesor: Eduardo Acosta C

COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
MAESTRIA EN CIENCIAS CON ENFASIS EN GENETICA HUMANA
BOGOTA
2010

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad del Rosario no se hace responsable por los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Nota de Aceptación:

Firma del presidente del Jurado

Firma del Jurado

Firma del jurado

Bogotá Agosto de 2010

Tabla de contenido

1. INTRODUCCION	6
2. OBJETIVOS	7
2.1. <i>Objetivo principal:</i>	7
2.2. <i>Objetivos secundarios:</i>	7
3. HIPOTESIS	8
3.1 <i>Hipótesis alterna</i>	8
3.2 <i>Hipótesis nula</i>	8
4. MARCO TEORICO	9
4.1 <i>Frecuencia de las alteraciones cromosómicas</i>	9
4.2. <i>Historia de la citogenética</i>	12
4.3. <i>Pruebas de Tamizaje:</i>	14
4.3.1.1. <i>Marcadores bioquímicos:</i>	16
4.3.1.2. <i>Marcadores ecográficos de aneuploidía:</i>	20
5. MATERIALES y METODOS:	30
5.1. <i>Análisis estadístico:</i>	31
6. RESULTADOS:	32
7. DISCUSION	38
8. BIBLIOGRAFIA	47

1. INTRODUCCION

El diagnóstico prenatal de aneuploidías requiere procedimientos diagnósticos invasivos que, aún en manos expertas, tienen la posibilidad de pérdida del embarazo aproximadamente del 1% en amniocentesis temprana y biopsia de vellosidades coriales (1-3) o morbilidad fetal asociada al muestreo (como pie equinovaro y defectos transversales de las extremidades) que oscila entre el 0,7 y 1,7% (4). Así, las mujeres gestantes de todas las edades y, sus obstetras, desean detectar solo aquellos embarazos en los cuales se justifiquen los procedimientos invasivos prenatales. Las opciones existentes para detectar fetos con alto riesgo de alteraciones cromosómicas permiten, entre las semanas 11 a 14 de gestación, evaluar el riesgo individual teniendo en cuenta la edad materna y marcadores ecográficos y/o séricos, y en caso de obtenerse un determinado valor, acceder rápidamente a métodos invasivos que confirmarán o descartarán la presencia de aneuploidías; además, las pruebas de tamizaje en el embarazo pueden facilitar la detección de fetos, quienes teniendo un cariotipo normal, presentan alto riesgo de un resultado perinatal adverso.

La detección temprana de alteraciones cromosómicas fetales permite a las parejas recibir asesoría genética, amén de seguimiento del crecimiento y bienestar fetal, disminuir la morbi-mortalidad y el impacto psicológico en los dos miembros de la pareja y en la familia.

El presente trabajo de tesis busca establecer la especificidad y sensibilidad del tamizaje combinado (PAPP-A, β -hCG y sonolucencia nugal) para la detección de aneuploidías entre las 11 y 14 semanas de gestación en 404 mujeres gestantes en una población colombiana

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal:

- Determinar la tasa de detección de aneuploidías del tamizaje combinado durante el primer trimestre, en una población de mujeres gestantes colombianas.

2.2. Objetivos secundarios:

- Determinar si hay relación entre el resultado del tamizaje combinado durante el primer trimestre y el desenlace perinatal.
- Identificar si hay grupos específicos de riesgo y beneficio en las mujeres colombianas para recibir una prueba de tamizaje de aneuploidía.

3. HIPOTESIS

3.1 Hipótesis alterna

En una población colombiana, con la utilización del tamizaje combinado del primer trimestre, es posible detectar la mayoría de fetos afectados por aneuploidías, con una alta sensibilidad y una baja tasa de falsos negativos.

3.2 Hipótesis nula

El tamizaje combinado de primer trimestre tiene baja sensibilidad para la detección de los fetos afectados por aneuploidías, con una alta tasa de falsos negativos.

4. MARCO TEORICO

4.1 Frecuencia de las alteraciones cromosómicas.

El descubrimiento de alteraciones cromosómicas como causa de algunas entidades genéticas frecuentes y de alta morbi-mortalidad e impacto social se inició en 1959 con la identificación de la Trisomía 21 como causa del síndrome Down (SD) seguido del hallazgo de las Trisomías 13 y 18, así como de la monosomía X, el síndrome Klinefelter y otras alteraciones estructurales de los cromosomas y, ha despertado el interés de la comunidad por el desarrollo de medios de prevención e identificación precoz.

Desde los finales de los años 60s, con los avances de la citogenética, fue posible detectar prenatalmente alteraciones en los cromosomas, incluso en fetos de edades tempranas, avances que luego condujeron a la búsqueda de métodos confiables de diagnóstico prenatal no invasivo, para identificar a los fetos afectados (5). Es difícil conocer la incidencia real en la concepción de las aneuploidías (1), ya que gran parte de los embarazos aneuploides terminan en aborto temprano (6,7) y, en los casos de continuar la gestación, es alta la letalidad intrauterina o neonatal. En general, la cifra de abortos tempranos asociados a alteraciones cromosómicas embrionarias varía entre el 44% y el 65% (6,7), predominando las Trisomías en el 55,8% de los casos, seguidos por Monosomías (14,2%) y Triploidías (12,7%) (7).

Los avances en las técnicas de citogenética y cultivos celulares han llevado en los últimos años a la evaluación satisfactoria de la mayor parte de las muestras obtenidas de pérdidas gestacionales tempranas y, por lo tanto, a la detección de un mayor número de embarazos afectados por alteraciones cromosómicas (6). Un estudio multicéntrico realizado por Menasha y colaboradores, en el cual se realizó análisis citogenético a vellosidades coriales procedentes de pérdidas gestacionales tempranas, mostró aumento en la tasa de detección de aneuploidías a partir del año 1997, debido a la mayor colaboración de los obstetras en la recolección y el transporte de las muestras, la disección inmediata y adecuada de la vellosidades coriales y a modificaciones en los medios de cultivo. Aumentó así la detección de aneuploidías del 42,8% al 65,8% en abortos espontáneos. Este estudio mostró la

Trisomía 16 como la más frecuente en el hombre, seguida por las Trisomías 21 y 22; hallazgos que fueron también informados por otros autores (6-9). La Trisomía 16 se encuentra aproximadamente en el 6% de las pérdidas durante el primer trimestre de la gestación, y se han documentado solo dos casos de trisomía 16 que han progresado al segundo o tercer trimestre, registrándose múltiples malformaciones (10).

En lo referente a las Monosomías cromosómicas, la más frecuente es la del cromosoma X (8), presente en el 80,6% de los casos. Entre las Monosomías que comprometen los autosomas, la más frecuente es la Monosomía 21 observada en el 16,4% de abortos tempranos documentados (10).

La probabilidad de muerte intrauterina relacionada con alteraciones cromosómicas es mayor durante el primer trimestre de la gestación (1,8), especialmente cuando aún no hay signos clínicos de embarazo y es más frecuente en presencia de tejidos embrionarios desorganizados o ante embriones con alteraciones morfológicas claramente detectadas (8). Es por esta razón que a mayor edad gestacional disminuyen las posibilidades de encontrar fetos con alteraciones cromosómicas. Además, desde la implementación de técnicas de detección temprana de aneuploidías, una proporción de los embarazos, difícil de determinar, serán interrumpidos por los padres (1), interfiriendo en el desenlace natural de gestaciones afectadas por estos desórdenes.

El pronóstico de las alteraciones cromosómicas se relaciona con el genotipo, observándose que las alteraciones numéricas de cromosomas sexuales tienen, en general, un curso más benigno que las aneuploidías de autosomas. Estas últimas por lo general son letales, exceptuando algunas que son potencialmente viables como: la Trisomía 21, con una incidencia de 1,5 cada mil nacimientos (2), la Trisomía 18 (o síndrome Edwards) cuya incidencia es 1 en cada tres mil a cada 5 mil nacimientos y la Trisomía 13 (síndrome Patau) presente en 1 de cada 5000 recién nacidos (11).

Se ha calculado que, en el caso de la Trisomía 21, la mortalidad fetal espontánea es del 40% entre las semanas 12 y el término de la gestación, cifra que disminuye

al 30% si tenemos en cuenta fetos mayores de 16 semanas de embarazo (12). La letalidad *in útero* de las trisomías 13 y 18 es más alta (1,2) y en algunas series la mortalidad perinatal de la trisomía 13 es del 100% (13).

En general, la etiología de las diferentes aneuploidías es similar, siendo la mayoría causadas por la no disyunción durante la meiosis y, en menor número de casos, por translocaciones y mosaicismos secundarios a una no disyunción post-mitótica. En las tres cuartas partes de los casos de origen materno y en la mitad de los paternos, la alteración ocurre en la primera división de la meiosis (14). La no disyunción materna durante la meiosis I es la causa más frecuente, posiblemente por el mayor tiempo en que los ovocitos se encuentran detenidos en paquitene (9), exponiéndose a sufrir alteraciones en los mecanismos involucrados en la división celular. Sin embargo, algunas Trisomías tienen características especiales; por ejemplo la trisomía 18 se debe con mayor frecuencia a alteraciones durante la disyunción en la meiosis II materna mientras que la trisomía para cromosomas sexuales 47,XXY o la monosomía X que son de origen paterno en la mayoría de los casos (9,15). En las tres cuartas partes de los casos maternos y en la mitad de los paternos, la alteración ocurre en la primera división de la meiosis (14).

El 95% de los casos de Síndrome Down (SD) se deben a la no disyunción del cromosoma 21, el 4% a traslocaciones robertsonianas principalmente t(14;21) y t(21;21) y el 1% a mosaicismos (16). Para determinar el origen parental de las trisomía 21 secundarias a no disyunción se han analizado polimorfismos cromosómicos, encontrándose un cromosoma materno extra en el 89% de los casos, mientras que en el 9% hay un cromosoma extra de origen paterno y los errores pos-mitóticos acumulan el 2% de los casos (14). A través del diagnóstico cromosómico prenatal y el aborto electivo la frecuencia de aneuploidías en los recién nacidos pueden estar disminuyendo en algunas regiones (1,17). A pesar de que en el Reino Unido el 92% de los embarazos con diagnóstico de síndrome Down prenatal son interrumpidos, entre 1989 y 2008 la incidencia anual de recién nacidos afectados solo ha disminuido el 1% debido al incremento en la edad de las madres gestantes (18).

4.2. Historia de la citogenética

El proceso de división celular fue conocido por primera vez a través de microscopios ópticos en el siglo XIX; esto llevó a la identificación de unos cuerpos coloreados que hacían parte de las células nucleadas, a los cuales Waldeyer en 1888, llamó cromosomas. Los primeros intentos por caracterizar adecuadamente los cromosomas no fueron fáciles porque se desconocían aspectos técnicos de cultivo, los extendidos obtenidos eran confusos y era imposible la identificación plena de cada uno de los cromosomas. Los estudios iniciales llevaron a resultados erróneos en la asignación del número cromosómico normal en humanos; por ejemplo, en 1912 Winiwarter estudiando tejidos gonadales, concluyó que el número de cromosomas era de 47 en células masculinas y 48 en células femeninas (19) y luego, Painter en 1923, analizando biopsias testiculares de presos condenados a muerte, reportó 48 cromosomas (20), error que fue aceptado por muchos años.

Avances en citogenética en los años 50s, tales como mejores técnicas para el cultivo de células, el uso de la fitohemaglutinina que estimula la división celular de los linfocitos (extraída del fríjol y otras leguminosas), la introducción de soluciones hipotónicas que llevan a la dispersión de los cromosomas en metafase, y la utilización de colchicina para lograr detener las células en división celular, hicieron posible avanzar en la cuantificación de los cromosomas y la clasificación de grupos cromosómicos. Así, en 1955, Tjio y Levan encontraron 46 cromosomas en todos los cultivos de células embrionarias humanas (21), hallazgo luego confirmado por otros autores en otros tipos de células (22).

En 1958 Jérôme Lejeune informó la presencia de un cromosoma extra en las personas con síndrome Down (23). Luego, y de manera rápida, se identificaron otras alteraciones cromosómicas relacionadas con fenotipos específicos como las trisomías 18 y 13, el síndrome Turner y Klinefelter (24-27). Poco tiempo después, se detectaron algunas alteraciones cromosómicas estructurales como el cromosoma Philadelphia que inicialmente se observaba como una deleción en un cromosoma del grupo G (28) en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica y el síndrome *Cri du Chat* por una deleción de un cromosoma del grupo B. Luego,

cuando Caspersson introdujo las técnicas de bandeo cromosómico, tiñendo las metafases con colorantes fluorescentes como la quinacrina (bandas QTG) (29,30) avance con el que fue posible la identificación de cada cromosoma y pronto se describieron otras alteraciones estructurales y se logró la individualización del síndrome Wolf-Hirschorn del síndrome *Cri du Chat* y establecer la translocación entre el cromosoma 9 y el cromosoma 22 en la formación del cromosoma Philadelphia. Así se asoció la presencia de alteraciones cromosómicas estructurales con síndromes mielodisplásicos y leucemias. (31). Hoy, además de las bandas QTG, existen las bandas GTG (colorante Giemsa), RHG (reversas), NOR (organizadores nucleolares), bandas CBG (centrómeros y zonas heterocromáticas) y las bandas T (teloméricas).

A mediados de los años 60 Steele y Breg obtuvieron cariotipos a partir de cultivos de líquido amniótico (32), hallazgo que abrió las puertas al diagnóstico prenatal de aneuploidías. En 1968, se reportó éxito en más del 97% de los cultivos (32). La biopsia de vellosidades del corion fue descrita como método para el diagnóstico citogenético en 1968 (33) pero tuvo poca aceptación, por las bajas tasas de cultivos obtenidos, la no disponibilidad de ecografía en tiempo real y los riesgos materno-fetales asociados (3).

La citogenética molecular, llegada a finales de los años 80, combinó los métodos mencionados con los avances en la biología molecular para la detección rápida de alteraciones cromosómicas específicas o aquellas que escapan a la citogenética convencional. Son ejemplos de estos avances el FISH (*fluorescence in situ hybridization*), M-FISH (FISH múltiple), SKY (*spectral karyotyping*), la MLPA (*multiple ligation-dependent probe amplification*) y CGH (*comparative genomic hybridization*), que emplean una o más sondas específicas (hasta miles), que han sido marcadas con fluorocromos y permiten identificar, en células en interfase, en metafases o en hasta muestras de ADN extraído, mutaciones específicas en el ADN como causa de cáncer, de retardo mental y de anomalías congénitas múltiples (34-36).

Durante los años 70s y 80s, utilizando como punto de corte una edad materna mayor a los 35 años, la tasa de detección para trisomía 21 era hasta del 21% (1),

una cifra baja debida, probablemente, a la mayor tasa de embarazos en mujeres jóvenes de entonces. Actualmente y en especial, en los países industrializados, las mujeres inician el embarazo en edades más tardías, encontrándose *in útero* hasta el 50% de los fetos con SD (1). Un comportamiento similar se observa para las trisomías 18 y 13, pero, en contraste, la frecuencia de otras aneuploidías tales como la monosomía X y las triploidías, no se afecta por la edad materna (1,11).

4.3. Pruebas de Tamizaje:

Una de las acciones de prevención desarrollada por la medicina es el *screening*, despistaje, cribaje o, más comúnmente llamado, tamizaje. El tamizaje es una herramienta que facilita la detección de condiciones patológicas en la población general. Usualmente estas pruebas tienen baja especificidad para la enfermedad de interés y, un resultado positivo, no es diagnóstico y frecuentemente conduce a la realización de pruebas adicionales, o a iniciar tratamientos preventivos de acuerdo a la entidad clínica relacionada (37).

Las pruebas de tamizaje se realizan en personas, en principio sanas, son fáciles de realizar, de bajo costo y con riesgos mínimos de complicaciones. Con ellas se identifican grupos de riesgo, bajo o alto, de padecer una condición específica. Por el contrario, las pruebas diagnósticas son aplicadas usualmente en personas con alto riesgo de enfermedad, por lo regular son complejas, más costosas, requieren un análisis e interpretación de resultados laborioso, pueden implicar riesgos adicionales en la salud de los pacientes y los resultados confirman o no la existencia de enfermedad (37-40).

En general, una prueba de tamizaje ideal debe cumplir con las siguientes características: 1. La enfermedad o condición a prevenir debe ser un problema importante. 2. Tiene una prevalencia y/o incidencia altas. 3. Dispone de un manejo o tratamiento que influya en el curso de la enfermedad. 4. Efectiva en términos de costo-beneficio y además, precisa, aceptada por el paciente y por la sociedad (38).

Existen cuatro indicadores que evidencian la utilidad de una prueba de tamizaje: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo (37).

La sensibilidad, conocida algunas veces como tasa de detección, es la capacidad de una prueba para detectar personas afectadas por una condición; la especificidad, denota la capacidad de la prueba para clasificar adecuadamente los individuos sanos (37); el valor predictivo positivo, determina qué porcentaje de personas con tamizajes positivos se encuentran ciertamente afectadas, mientras que el valor predictivo negativo indica el porcentaje de individuos sanos con resultado negativo. La sensibilidad y la especificidad generalmente no se ven afectadas por la prevalencia de la enfermedad mientras que los valores predictivos, tanto positivo como negativo, si lo hacen. Así, en una región donde la prevalencia de una entidad es más baja, el porcentaje de personas sanas con resultados falsamente positivos es mayor (39).

En ginecología y obstetricia las pruebas de tamizaje son utilizadas ampliamente en la búsqueda de condiciones con alto impacto en la morbi-mortalidad de la mujer, en diferentes etapas de la vida. Inicialmente se utilizó en la detección del cáncer del cuello uterino, empleando la citología cervico-vaginal (inicialmente llamada como prueba de Papanicolau), y en la detección prenatal de defectos de tubo neural, valiéndose de los niveles de alfa-fetoproteína (AFP) en la sangre materna. Hoy, varios tipos de las pruebas de tamizaje se emplean de rutina como es el caso del cáncer de seno con la mamografía, la diabetes gestacional con la prueba de O'Sullivan, en la patología ovárica y endometrial con el ultrasonido y durante el embarazo, en la detección prenatal de aneuploidías mediante marcadores bioquímicos en la sangre materna y marcadores ultrasonográficos (1).

4.3.1 Marcadores prenatales de aneuploidía:

A continuación se presenta una breve descripción de cada marcador utilizado para la detección prenatal de aneuploidía:

4.3.1.1. Marcadores bioquímicos:

Los cambios en las hormonas propias del embarazo llevan a una serie de modificaciones en la fisiología materna, que permiten el desarrollo normal de la gestación. En condiciones adversas, puede verse afectada la producción, liberación y transporte de hormonas y citoquinas a partir de los tejidos intrauterinos, apareciendo diferencias significativas en los niveles de algunas moléculas en los diferentes compartimientos materno y fetal, entre embarazos normales y patológicos.

Los marcadores bioquímicos más utilizados son:

4.3.1.1.1. Alfa-feto-proteína (AFP):

La alfa-feto-proteína, es una glicoproteína similar a la albúmina, de 69kDa, y miembro de la superfamilia de genes albuminoides junto a la albúmina y la vitamina D. Esta se une y transporta a una multitud de ligandos como bilirrubina, ácidos grasos, retinoides, esteroides, metales pesados, flavonoides, fitoestrógeno y varias drogas. La medición de los niveles de AFP se utiliza para el seguimiento de tumores y la detección de malformaciones fetales. Aunque la AFP en sí, no es la causa directa de las alteraciones observadas en malformaciones y en cáncer, es posible que situaciones de choque y estrés induzcan cambios conformacionales en su estructura, resultando variantes de esa proteína fetal que puedan influir o contribuir en dichas alteraciones.

En sangre fetal se encuentra un pico máximo (mg/dl) hacia las 12 semanas de gestación con un posterior descenso gradual hasta la semana 32, momento en que inicia un descenso más rápido. Los niveles de AFP en sangre materna son menores que los de la sangre fetal (ng/dl) y aumentan hasta la semana 32 para luego declinar después del nacimiento del feto.

La causa de AFP elevada más conocida durante el embarazo es la presencia de defectos de tubo neural; también con alteraciones estructurales con pérdida de la integridad de la pared abdominal fetal, como gastrosquisis. Otras causas de elevación son la nefrosis congénita, el sufrimiento fetal severo y la muerte fetal reciente (41).

Los niveles de AFP séricos maternos se encuentran significativamente bajos durante el segundo trimestre en gestaciones afectadas por trisomía 21 y trisomía 18. No existen diferencias significativas entre la expresión hepática fetal de RNA mensajero de AFP en embarazos sanos y con trisomía 21, lo cual sugiere que en embarazos afectados la función renal disminuida o alteraciones en el transporte y liberación en la placenta son los responsables de estas diferencias (32). Las triploidías del tipo I, de origen paterno, cursan con niveles elevados de AFP mientras que las del tipo II, de origen materno cursan con niveles bajos (42).

4.3.1.1.2. Estriol:

Los estrógenos, 17β -estradiol (E2), estrona (E1) y el estriol (E3) son esteroides de 18 carbonos derivados del colesterol, que se diferencian entre sí por el número y la disposición de grupos hidroxilos. La fuente primaria de estradiol se encuentra en las células de la teca y de la granulosa ovárica. Las células de la teca producen andrógenos que son aromatizados a estrógenos en las células de la granulosa. Por otra parte, el estriol y la estrona se originan principalmente en el hígado, como derivados del estradiol (43).

La función del estriol en el útero grávido y desarrollo fetal no se conoce claramente. La producción de estrógenos en el embarazo se lleva a cabo en el sincitiotrofoblasto, el cual se encuentra bajo el control del feto y refleja la esteroidogénesis fetal. Las glándulas suprarrenales fetales producen sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), la cual se hidroxila en el hígado fetal en 16-alfa-hidroxi DHEA-S, que a su vez, es transportada a la placenta donde es desulfatada y finalmente aromatizada a estriol (41). En condiciones normales el 90% del estriol excretado depende de la producción de DHEA-S fetal. La contribución materna a los niveles de estriol es muy baja, lo cual se observa claramente en embarazos donde la función adrenal fetal está disminuida, como en el caso de fetos anencefálicos. Como marcador único de aneuploidía tiene un bajo poder predictivo y se utiliza en combinación con otros marcadores bioquímicos durante el segundo trimestre.

4.3.1.1.3 . Inhibina A:

Las inhibinas A y B son glicoproteínas cuyo nombre se debe a la habilidad de inhibir la secreción de FSH por la hipófisis; están compuestas por subunidades alfa y beta que están unidas por puentes disulfuro. La medición de los niveles sanguíneos de ambas proteínas se utiliza para evaluar el desarrollo folicular a lo largo del ciclo menstrual y como marcador pronóstico en embarazos después de emplear técnicas de reproducción asistida. En mujeres gestantes, la fuente principal de síntesis es el cuerpo lúteo y la placenta y los niveles aumentan progresivamente durante el embarazo, aunque el feto produce cantidades menores que las originadas del cito y sincitiotrofoblasto (41). La función de las inhibinas durante el embarazo es regular la producción placentaria de hCG, GnRH y esteroides. Los niveles de inhibina A se encuentran elevados en presencia de fetos con trisomía 21 y se utilizan en combinación con otros marcadores bioquímicos como prueba de tamizaje de aneuploidías.

4.3.1.1.4. Gonadotropina coriónica humana (hCG):

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una glicoproteína de 36 a 40Kd, producida principalmente por células embrionarias, incluso desde antes de la implantación en células del sincitiotrofoblasto, y se secreta en la orina materna desde la primera semana pos-concepción. Las cifras en sangre periférica materna aumentan, duplicándose cada 30 +/- 7 horas, hasta alcanzar el nivel máximo a las 10 semanas, momento a partir del cual lentamente disminuye hasta la semana 18 a 20, alcanzando el nivel en el cual persistirá el resto de la gestación.

La hCG está formada por dos subunidades, una alfa, homóloga a las de otras glicoproteínas como TSH, FSH y LH y una subunidad beta, la cual es similar a la LH, con la diferencia de un residuo de ácido siálico en uno de sus extremos, que es responsable de la vida media más larga de esta hormona.

La hCG juega un papel fundamental durante el embarazo en la producción de progesterona por el cuerpo lúteo durante las primeras semanas de gestación, en la diferenciación de las células del trofoblasto, en la placentación hemocorial y en el mantenimiento de la angiogénesis en las arterias espirales, porque actúa en los receptores LH/hCG presentes en esas arterias (44). En embarazos afectados por

trisomía 21, las células del citotrofoblasto se fusionan pobremente o tardíamente ocasionando un defecto de la formación del sincitiotrofoblasto, el cual lleva a la producción anormal de hCG glicosilada (45).

Existe controversia, sobre la determinación de niveles de hCG total o de la fracción β libre (β -hCG). En general la mayoría de estudios han demostrado que la diferencia de β -hCG entre embarazos euploides y aneuploides es mayor que la existente en niveles de HCG total, tanto en primero como en el segundo trimestre, siendo entonces más sensible la β -hCG (46) y en el segundo trimestre del embarazo es el marcador que, de forma aislada, ofrece un mayor poder predictivo (1).

4.3.1.1.5. Proteína Plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A):

La PAPP-A pertenece a la familia de metaloproteinasas metzincin, las cuales participan en procesos de degradación proteica. Al igual que las otras seis metaloproteinasas descritas en esta familia (47), se caracteriza estructuralmente por tener un motivo de unión a zinc esencial para la función catalítica (47,48).

Se ha sugerido que la PAPP-A modula la acción de una proteína de unión a los factores de crecimiento similares a la insulina, como IGFBP-4, la cual en ausencia de la PAPP-A disminuye la biodisponibilidad y los efectos mitogénicos de los IGF. Se produce en varios tejidos, como el sincitiotrofoblasto, el endometrio en la fase folicular, los osteoclastos, los vasos sanguíneos y los fibroblastos. Estudios *in vivo* han demostrado su papel esencial como factor regulador de crecimiento y sugieren un nuevo mecanismo para regular la biodisponibilidad de IGF durante la vida fetal (49).

Niveles de PAPP-A bajos en la gestación se asocian a disfunción placentaria como aneuploidía, pre-eclampsia, parto pre-término y restricción de crecimiento intrauterino. Por el contrario niveles de PAPP-A por encima de lo esperado para la edad gestacional solo muestran tendencia a recién nacidos con pesos superiores a 4600 gramos, lo cual no es estadísticamente significativo.

La PAPP-A es uno de los marcadores bioquímicos más utilizados durante el primer trimestre de embarazo y es el que de forma aislada ofrece mayor detección

de fetos afectados. Combinado con la edad materna tiene una sensibilidad en la detección de trisomía 21 del 60%, con una tasa de falsos positivos del 5% (50).

4.3.1.2. Marcadores ecográficos de aneuploidía:

En la década de los años 70 surgió el ultrasonido, ofreciendo imágenes estáticas que hacían de la ecografía un medio diagnóstico poco llamativo; sin embargo, en poco tiempo evolucionó al punto que aparecieron máquinas que ofrecían imágenes en tiempo real y cuyas características permitían la valoración detallada de diferentes órganos, estructuras y del desarrollo fetal. Desde los años 90, los profesionales de la salud dedicados al ultrasonido obstétrico, han encaminado sus esfuerzos en detectar signos ecográficos que conduzcan a la detección temprana de fetos con aneuploidías y alteraciones estructurales. En los últimos años los avances en la calidad de las imágenes, la aparición de las imágenes ecográficas en 3 y 4 dimensiones (3D y 4D) y la utilización del *doppler*, se obtiene un conocimiento cada vez más detallado de la morfología y fisiología materno-fetal y la identificación de signos que predicen un número mayor de complicaciones en ambos.

Entre los hallazgos ecográficos altamente sugestivos de aneuploidía se encuentran malformaciones mayores y un conjunto de otros signos ecográficos sutiles como son las características del hueso nasal y la presencia de una colección líquida subcutánea en la parte posterior del cuello y dorso fetal, llamada sonolucencia nuchal, que en algunos casos puede ser septada y alcanzar un tamaño considerable. Así mismo, otros marcadores ecográficos de aneuploidía han sido ampliamente estudiados y se consideran como marcadores menores, los cuales pueden observarse en diferentes etapas de la gestación: estos son, los focos ecogénicos cardiacos, los quistes de plexos coroideos, la pielectasia renal, el intestino hiperecogénico, la agenesia de una arteria en el cordón umbilical, la ventriculomegalia leve de los ventrículos laterales y el acortamiento de los huesos largos entre otros.

4.3.1.2.1. Marcadores ecográficos de aneuploidía de primer trimestre:

La ecografía durante el final del primer trimestre de la gestación es un procedimiento ampliamente utilizado en mujeres gestantes, que puede servir para

determinar el bienestar fetal, detectar malformaciones fetales y fetos con alto riesgo de presentar aneuploidías o predecir complicaciones materno-fetales como pre-eclampsia y restricción de crecimiento intrauterino.

4.3.1.2.1.1. Sonolucencia nual:

La sonolucencia nual (SN) se ha convertido en el principal marcador ecográfico de aneuploidía durante el primer trimestre de la gestación y, utilizada como marcador aislado, permite la detección de hasta el 80% de los fetos afectados por SD (51).

La SN debe ser medida entre las 11 y 13 semanas y 6 días de gestación, momento en el que la longitud cráneo caudal fetal se encuentra entre 45 y 84 mm. Las razones por las que se ha establecido este límite en la edad gestacional son:

1. Hasta ahora, antes de las 11 semanas no es posible ofrecer un método diagnóstico seguro para la madre, ya que procedimientos invasivos tempranos se pueden asociar a complicaciones fetales como amputaciones de extremidades, pie equinovaro congénito y un mayor riesgo de aborto.
2. A partir de las 11 semanas, es posible además, detectar un número importante de alteraciones estructurales fetales potencialmente letales.
3. La posibilidad de obtener un diagnóstico fetal definitivo en el primer trimestre o en los inicios del segundo trimestre de la gestación, lo que disminuye el periodo de ansiedad de los padres y permite la toma de decisiones tempranas que se asocian con menor morbimortalidad materna.
4. Usualmente, tanto en fetos normales como anormales, la medida de la sonolucencia nual disminuye después del primer trimestre de gestación.
5. Después de las 13 semanas y 6 días aumentan las dificultades técnicas para lograr la medición adecuada.

La sonolucencia nual debe medirse en un corte sagital del feto, el cual debe encontrarse en posición neutra, magnificando la imagen hasta que la cabeza y el tórax fetal ocupen la pantalla. Los *calipers* deben ir de borde interno a borde interno del espacio que se está midiendo y debe tomarse la medida en el sitio donde el espacio es mayor. Este procedimiento se realiza tres veces y se toma

como valor definitivo el mayor, que obviamente debe cumplir con los requisitos técnicos. Se debe tener en cuenta que mediciones o interpretaciones erróneas se originan de un feto flexionado o en hiperextensión o la presencia de cordón umbilical en el dorso fetal o cuando se confunde el amnios con la piel fetal (1).

Existen varias hipótesis sobre el aumento de la sonolucencia nucal entre las cuales se encuentra la alteración en los vasos linfáticos, la congestión venosa del tórax superior por disfunción cardíaca, alteraciones en los componentes del colágeno, procesos infecciosos, anemia y alteraciones en los movimientos corporales. Condiciones diferentes a aneuploidías que cursan con sonolucencia nucal aumentada son las cardiopatías congénitas, las displasias esqueléticas, la hernia diafragmática, el *hidrops* fetal no inmune, la transfusión entre gemelos y algunos síndromes genéticos como en el síndrome Noonan (1,52).

A medida que el valor de la sonolucencia se aleja el percentil 95 para la edad gestacional, aumenta considerablemente el riesgo de aneuploidía, de muerte fetal y anomalías mayores. Por ejemplo, si la sonolucencia nucal se encuentra por debajo del percentil 95, siempre con valores de SN por debajo de 2,5 mm, la posibilidad de tener un recién nacido sano es del 97%, mientras que ante un valor de sonolucencia igual o mayor a 6,5 mm la posibilidad de obtener un recién nacido sano se reduce al 15% (52).

4.3.1.2.1.2. Otros marcadores ecográficos de aneuploidía durante el primer trimestre de la gestación:

Otro hallazgo que ha mostrado utilidad en la detección de fetos aneuploides es la hipoplasia de hueso nasal, la cual se relaciona con los hallazgos histopatológicos en fetos afectados por trisomía 21, debidos a un retraso en la osificación (53,54) y a que en el 60% de los fetos afectados el hueso nasal (HN) está ausente o hipoplásico (1), en contraste con un 2% de fetos euploides que presentan hipoplasia o ausencia de hueso nasal (1). Actualmente la valoración del hueso nasal se utiliza como marcador temprano de aneuploidía, combinado con otros marcadores como la sonolucencia nucal, la medición del ángulo frontomaxilar, la morfología del ducto venoso y otros. Algunos autores han demostrado que la

medición del HN disminuye la tasa de falsos positivos y aumenta la sensibilidad en la detección de fetos con SD (1,40).

Con la introducción del *doppler* en la ecografía obstétrica, se han identificado otros marcadores útiles de cardiopatías fetales, con o sin aneuploidía, que pueden ser utilizados desde el final del primer trimestre de la gestación. Estos son la morfología e impedancia del flujo sanguíneo a través del ducto venoso y la presencia de regurgitación en la válvula tricúspide. Las alteraciones el flujo sanguíneo fetal pueden deberse a disfunción cardíaca transitoria que se relaciona con aumento de la sonolucencia nuchal, por alteraciones linfáticas y congestión venosa. Estos marcadores se utilizan de manera combinada con otros marcadores ecográficos y aumentan la tasa de detección de fetos afectados por aneuploidías (1).

Además, se ha observado que variaciones en la frecuencia cardíaca fetal están asociada a alteraciones cromosómicas específicas; sin embargo, la tendencia a la bradicardia o taquicardia fetal, de forma aislada, no es un buen indicador de aneuploidía, ya que las variaciones en la frecuencia cardíaca es multifactorial y la variación puede ser ocasionada por inmadurez del sistema nervioso autónomo, al final del primer trimestre. Así las cosas, una frecuencia cardíaca elevada se observa en fetos con SD, mientras que la frecuencia baja se observa en monosomía X y en triploidía (1).

Teniendo en cuenta estudios antropométricos de personas afectadas con SD se han encontrado nuevos marcadores de aneuploidía como el ángulo fronto-maxilar, el cual se encuentra elevado (por encima de 90°), en los cuales llama la atención un perfil aplanado. Este nuevo marcador se ha adicionado a los otros marcadores ecográficos con el fin de aumentar la tasa de detección (55).

4.3.2. Historia del tamizaje prenatal de aneuploidía:

La detección de defectos del tubo neural fetal se inició, en los años 80 con el hallazgo de valores elevados de AFP en las mujeres gestantes. Este fue el primer ejemplo del tamizaje masivo de una anomalía congénita en obstetricia. La implantación de sistemas masivos de tamizaje en la población, permitió asociar el

hallazgo de valores bajos de AFP con la presencia de fetos afectados con SD (56), y luego, esta asociación se hizo evidente también para otras aneuploidías como la Trisomía 18 (2).

A partir de ese momento se inició la búsqueda de otros marcadores bioquímicos que mejoraran la sensibilidad en la detección de fetos con aneuploidía y otras patologías fetales y/o maternas (2, 41, 57, 58). Las estrategias inicialmente utilizadas eran útiles durante el segundo trimestre del embarazo, entre las semanas 15 y 20 y algunas de ellas se usan en la actualidad. En 1988, se propuso la combinación de AFP, estriol no conjugado y hCG, combinación hoy conocida como triple marcador, con una sensibilidad para SD del 60% y una tasa de falsos positivos del 5%. Posteriormente se propuso adicionar a esta combinación la inhibina A, conocida como cuádruple marcador, con lo que la sensibilidad aumentó a 72%, con tasa de falsos positivos del 5% (50). Este es el método de tamizaje de segundo trimestre más usado (59).

En los años 90 se adicionaron a los marcadores séricos, varios de tipo ecográfico, como los antes citados, con lo que hoy se tiene una combinación de estrategias para la detección prenatal de aneuploidías y otros defectos congénitos, en el primer trimestre (12, 60-62). Así las cosas, para cada gestación se puede estimar un riesgo de aneuploidía, basándose en el riesgo relacionado con la edad materna y gestacional, conocido como riesgo *a priori*, el cual se modifica al tener en cuenta el antecedente de embarazos previos afectados y los resultados de marcadores bioquímicos y ecográficos, obteniéndose un riesgo final, *a posteriori*, para cada mujer gestante.

Esto se debe a la existencia de una dinámica bioquímica y ecográfica, que modifica los valores o los hallazgos a lo largo de la gestación y el uso de diferentes técnicas entre uno y otro laboratorio. Esto ha obligado a estandarizar las medidas de los marcadores mediante la estima de valores estadísticos de tendencia central. La unidad de medida más aceptada es el Múltiplo de la Mediana (MoM), con lo que el resultado numérico, medido en la mujer gestante, se divide entre la mediana de la población a una edad determinada del embarazo, lo que resulta en el MoM.

Seguidamente se presentarán las diversas estrategias de identificación en la población de aneuploidías y otras anomalías congénitas, estas son el tamizaje contingente, tamizaje integrado, tamizaje secuencial y tamizaje combinado, se encuentran entre los métodos entre los más usados (12):

4.3.2.1. Tamizaje Integrado:

Se realiza en dos visitas y consiste en la valoración de marcadores de primer trimestre (PAPP-A y sonolucencia nual) y del segundo trimestre (estriol, AFP, B-hCG e inhibina-A). Una vez completados ambos grupos de estudios se hace el análisis simultáneo del conjunto de resultados. Es conocido que este método causa gran ansiedad materna ya que se debe esperar entre 4 a 6 semanas para completar las pruebas y se plantean discusiones sobre la ética y la moral por la necesidad de esperar por resultados que, en algunos casos, pueden definir un resultado adverso con los dos iniciales. Por otra parte, son relativamente altos los costos del examen y del manejo de un feto aneuploide que se ha detectado solo hasta el segundo trimestre del embarazo. La sensibilidad de este método de tamizaje es del 85%, con un 5% de falsos positivos (61).

4.3.2.2. Tamizaje Secuencial:

El tamizaje secuencial consiste en la realización del tamizaje con PAPP-A, β -hCG y sonolucencia nual durante el primer trimestre de la gestación y, si el resultado es positivo, se ofrece a la paciente un método invasivo de diagnóstico; en caso de ser negativo, se realiza la segunda evaluación en el segundo trimestre, que incluye el análisis de inhibina A, AFP, estriol y β -hCG. La sensibilidad para detectar aneuploidías se estima que alcanza el 95% y la tasa de falsos positivos de 4,9% (62).

4.3.2.3. Tamizaje Contingente:

En este método de tamizaje se realiza el tamizaje combinado (PAPP-A, β -hCG y sonolucencia nual), del primer trimestre y posteriormente se clasifica a la madre gestante como de riesgo bajo, moderado o alto para aneuploidía. Si el riesgo es mayor a 1 en 100, se ofrece un procedimiento diagnóstico invasivo. El riesgo

menor de 1 en 1000 implica que no es necesario realizar procedimientos adicionales. El riesgo intermedio, que se encuentra entre 1 en 100 y 1 en 1000, a este último grupo se ofrecen marcadores de segundo trimestre como complemento (38). Algunos autores han sugerido introducir nuevos marcadores ecográficos del primer trimestre, como la evaluación de la morfología del hueso nasal, del ducto venoso y la presencia o no de regurgitación tricuspídea, que mejoran la sensibilidad del tamizaje para decidir un procedimiento invasivo como la biopsia de vellosidades coriales o la amniocentesis (63).

4.3.2.4. Tamizaje Combinado:

A todas las mujeres gestantes durante el primer trimestre del embarazo se les debe brindar información sobre las diferentes estrategias utilizadas para la detección de fetos aneuploides. Entre las conclusiones de la ACOG (*American College of Obstetrician and Gynecologists*) en el año 2007 (64), y la ACMG (*American College of Medical Genetics*) en el 2008 (65), sobre la detección prenatal de aneuploidía, se encuentra que el tamizaje combinado es un método costo efectivo y eficaz para la detección de un alto número de fetos afectados por trisomía 21, en mujeres con edad gestacional inferior a 14 semanas. Su sensibilidad es equiparable a la obtenida con el cuádruple marcador durante el segundo trimestre (64) y con las ventajas que representa un posible diagnóstico temprano.

El tamizaje combinado consiste en la determinación del riesgo de aneuploidía basado en la medición de la sonolucencia nucal, PAPP-A y la β -hCG. La sensibilidad para SD es del 90% (1) y varía de acuerdo con la edad gestacional en la cual se realiza la toma de sangre materna y la valoración ecográfica. Estudios recientes, muestran mayor sensibilidad en los valores de los marcadores séricos realizados a la semana 10 combinado con la realización del ultrasonido a las 12 semanas, ya que a esta edad la valoración anatómica es más adecuada y es más fácil detectar una mayor cantidad de malformaciones fetales (60). A pesar de ello, en la mayoría de estudios se han realizado la toma de muestra sanguínea materna y medición de la sonolucencia nucal en la misma visita.

Una vez obtenidos los resultados de los marcadores evaluados, se pasa a clasificar a los embarazos en aquellos de alto o de bajo riesgo de aneuploidía. Esto requiere definir lo que se ha llamado puntos de corte del riesgo relativo, el cual es un valor arbitrario que busca un equilibrio entre la sensibilidad de la prueba y la presencia de falsos positivos. El punto de corte habitualmente utilizado es 1 en 220 (66). El uso de un punto de corte facilita la interpretación de los resultados y la orientación de la pareja gestante para la toma de decisiones frente a los estudios invasivos, aunque se debe individualizar cada caso, teniendo en cuenta la percepción, la ansiedad materna y condiciones asociadas como el uso de técnicas de reproducción asistida, la paridad, bebés de “alto valor”, etc.

En los fetos con SD, se espera hallar una sonolucencia nucal elevada, y/o niveles en sangre materna de PAPP-A bajos (debajo de 0,5 MoM), y/o niveles de B-hCG altos (arriba de 2 MoM). Por otra parte, los fetos con Trisomía 18 pueden mostrar niveles de PAPP-A y β -hCG muy bajos (0,12 y 0,2 MoM, respectivamente), mientras que en Trisomía 13 los niveles de PAPP-A y β -hCG son bajos (0,4 MoM y 0,3 MoM respectivamente), pero en ambas, la sonolucencia nucal se encuentra habitualmente aumentada.

También, los fetos con síndrome Turner cursan con sonolucencia nucal significativamente elevada, pero con niveles de β -hCG normal (1,2 MoM) y PAPP-A baja (0,5 MoM) (4). El tamizaje combinado permite detectar el hasta el 96% de los casos (82); sin embargo, es posible que los diversos fenotipos de los fetos 45,X, incluyendo los casos levemente afectados, hagan sobre-estimar el cálculo del riesgo y que en la realidad solo se detecte un 20% de las afectadas (67, 68).

En embarazos con otras aneuploidías sexuales como 47,XXY, 47,XYY o 47,XXX, los niveles de PAPP-A y β -hCG no presentan diferencias significativas con embarazos euploides (67), aunque se ha publicado una sensibilidad del tamizaje combinado para estas alteraciones cromosómicas que oscila entre 62% (68) al 65% (67), la cual se relaciona con incremento de la sonolucencia nucal (68). Otros autores piensan que, debido a las pocas manifestaciones fenotípicas en fetos y recién nacidos afectados, la sensibilidad real puede ser menor del 10%, sin

que haya diferencias significativas en los valores de sonolucencia nugal comparada con fetos euploides (68).

En caso de poliploidías, la triploidía del tipo I (de origen paterno), cursa con placentas grandes, cambios molares parciales y fetos grandes con niveles de PAPP-A bajos (0,7 MoM), los de β -hCG están elevados (9 MoM) así como la sonolucencia nugal. En la triploidía tipo II (de origen materno), se caracteriza por placentas pequeñas y fetos con restricción de severa y asimétrica del crecimiento; en estos casos, los niveles de PAPP-A y β -hCG son bajos (0,1 y 0,2 MoM, respectivamente) y la sonolucencia nugal es normal. La diferencia fenotípica de las poliploidías se atribuye al *imprinting* genómico y es posible que el set cromosómico paterno extra se asocie a valores elevados de hCG (42,69).

Los niveles de PAPP-A, β -hCG y la sonolucencia nugal se afectan bajo algunas circunstancias, por lo cual deben ser ajustados los riesgos de acuerdo con las características de cada mujer gestante (Tabla 1).

	SN	PAPP-A	β -hCG
Peso materno ↑	↔	↓	↓
Cigarrillo	↑	↓	↓
Embarazo Múltiple	↔	↑	↑
Gemelo evanescente	↔	↑	↔
Fertilización in vitro	↔	↓	↔/↑
Embarazo previo afectado	↔	↑	↔
Sexo fetal femenino (frente a fetos masculinos)	↓	↑	↑

Tabla 1. Factores que modifican los resultados del tamizaje combinado. SN: sonolucencia nugal. (67-73, 75-76, 78-81, 84)

Las pruebas de tamizaje de aneuploidía cada vez son más aceptadas, entre otras razones, porque con la introducción de la biología molecular en el diagnóstico prenatal de alteraciones cromosómicas, es posible obtener un diagnóstico preliminar de las aneuploidías más comunes (Usualmente las que involucran los cromosomas X, Y, 13, 18 y 21) en 24 a 48 horas utilizando FISH o PCR

(Reacción de Cadena de la Polimerasa) cuantitativa , lo que contribuye a disminuir la ansiedad materna ocasionada por la espera que implica el cultivo celular para la entrega de los resultados y facilita la toma de decisiones.

5. MATERIALES y METODOS:

Se revisó la base de datos de la Unidad de Medicina Materno Fetal del Country (UMMFC), identificando a las mujeres gestantes a las cuales se les practicó el tamizaje combinado del primer trimestre del embarazo. El tiempo de estudio abarcó el periodo comprendido entre el Junio 1 de 2003 y Agosto 31 de 2009. La información se consignó en un archivo de Microsoft Excel con los datos de cada paciente (número de identificación, la fecha, el nombre del médico tratante y quien realizó la ecografía, la edad materna en la fecha probable de parto, el grupo poblacional, el peso corporal, la utilización de técnicas de reproducción asistida y de antecedentes de aneuploidía.

Cada tamizaje se realizó de la siguiente manera:

Antes de iniciar el tamizaje combinado de primer trimestre se le ofreció información a la paciente y/o su pareja, explicando en qué consiste el examen, los riesgos e implicaciones de un resultado normal o adverso. Posteriormente, se dio un espacio de tiempo para resolver las dudas antes de ofrecer y proceder a firmar un consentimiento informado.

Después de esto, se realizó la parte ecográfica del examen. La medición de la sonolucencia nuchal y la longitud céfalo caudal fueron realizadas por vía tras-abdominal con un equipo Sonoace 9900 de Medison. El procedimiento ecográfico fue realizado por un médico ginecólogo-obstetra certificado por la *Maternal-Fetal Medicine Foundation*.

La toma de las muestras las realizó la auxiliar de enfermería de la unidad, siguiendo el protocolo establecido por la UMMFC, cumpliendo con los requisitos

de *Genzyme*, Nuevo México (USA) (ver anexos). Para el análisis de los marcadores séricos se utilizó una tarjeta de papel filtro Whatman 903 ® que contiene cinco círculos, de 0,5 cm, la cual fue enviada por correo junto con un formato de historia clínica debidamente diligenciado.

Para cada mujer gestante y con base a los resultados de los niveles de PAPP-A, β -hCG y sonolucencia nucal, se realizó el cálculo del riesgo de Trisomías 21 y 18, utilizando el *software* diseñado para tal fin (83). Los resultados se enviaron por vía electrónica a la UMMFC (ver anexo).

Se interrogó el desenlace de cada gestación a los médicos tratantes o directamente a los pacientes de manera personal o telefónica. Además se preguntaron datos como la edad gestacional en el momento del parto, la vía del parto, las complicaciones maternas y/o fetales, la ocurrencia de aneuploidías o anomalías en el fenotipo y la evolución neonatal.

5.1. Análisis estadístico:

Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal (*cross-sectional*), de acuerdo con las características y propiedades de las variables. El análisis realizado es de tipo descriptivo y se realizó la prueba Chi^2 y test de Fisher para comprobar diferencias significativas entre aquellas madres con resultados normales y adversos.

6. RESULTADOS:

Se realizó tamizaje combinado de primer trimestre a 500 mujeres gestantes. Para este estudio se excluyeron 96 embarazos, 14 por ser gemelares y 82 porque no fue posible conseguir la información completa relacionada con el desenlace materno fetal. El número de embarazos incluidos finalmente en el análisis fue 404, entre los cuales 346 tuvieron tamizaje con resultado negativo (85,6%) y 58 (14,4%) positivo.

Las características de la población analizada se describen en la tabla 2.

	Tamizaje positivo (Promedio)	Tamizaje negativo (Promedio)	Población total
Número de embarazos	58 <i>14,4%</i>	346 <i>85,6%</i>	404
Edad materna en años (FPP)	26,2-47,4 (38,8)	22,2-45,5 (33,9)	22,2-47,4 (34,6)
Peso Kg	43-90 (60,8)	40-100 (58,1)	40-100 (58,3)
Raza			
Hispana	50 <i>86,2%</i>	292 <i>84,4%</i>	342 <i>84,6%</i>
Caucásica	8 <i>13,8%</i>	53 <i>15,3%</i>	61 <i>15,1%</i>
Asiática		1 <i>0,29%</i>	1 <i>0,22%</i>
LCC mm	45,4-78,5	45,1-84	45,1-84
SN mm	0,9-7	0,8-3,3	0,8-7
SN MoM	0,6-4,38 (1,49)	0,6-1,94 (1,12)	0,8-4,38 (1,17)
β-hCG MoM	0,13-2,86 (1,1)	0,17-3,16 (0,83)	0,13-3,16 (0,85)
PAPP-A MoM	0,1-1,28 (0,52)	0,05-2,96 (0,82)	0,05-2,96 (0,77)

Tabla 2. Características de las gestaciones estudiadas. FPP: Fecha probable de parto. LCC: Longitud céfalo caudal. SN: Sonolucencia nucal.

Solo una de las mujeres analizadas en el estudio tenía antecedente de aneuploidía, 45,X, con tamizaje negativo y recién nacido sano en la gestación incluida en el estudio.

6.1. Complicaciones en embarazos con tamizaje negativo:

Entre las complicaciones maternas observadas en los embarazos con tamizaje con resultado negativo se encontraron los siguientes casos:

- Hipertensión arterial transitoria (1 caso)
- Pre-eclampsia (3 casos)
- Hemorragia post parto (2 casos)
- Diabetes gestacional (1 caso)
- Acretismo placentario? (1 caso)
- Ruptura prematura de membranas y corio-amnionitis (1 caso)
- Amenaza de parto pre-término (1 caso)
- Parto pre-término (1 caso)
- Insuficiencia placentaria (1 caso)
- Aborto espontaneo (1 caso)

Entre los neonatos, hijos de madre con tamizaje combinado negativo no se diagnosticó ningún caso de aneuploidía y solo dos presentaron alteraciones fenotípicas. En un caso se observó restricción de crecimiento intrauterino, agenesia de cuerpo calloso e incoordinación palatina. El otro recién nacido presentó coartación de aorta e incoordinación velo palatina. No se observaron muertes perinatales.

6.2. Complicaciones en gestaciones con tamizaje positivo:

De las mujeres con tamizaje reportado como positivo, pudimos comprobar que 25 (43,1%) se realizaron amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales. Es posible que exista sub-registro de esta información debido a que los procedimientos invasivos pudieron realizarse en otra institución y, en ocasiones, al interrogar a las

pacientes no tenían certeza si se les había realizado o no algún procedimiento invasivo de diagnóstico.

En este grupo de mujeres durante la entrevista telefónica, llamó la atención que tres de ellas, con recién nacidos sanos, se mostraron disgustadas con el resultado por la angustia generada.

Entre las complicaciones maternas se observaron:

- Pre-eclampsia leve (1 caso)
- Parto pre-término (1 caso)
- Pre-eclampsia severa (1 caso)

Entre las complicaciones fetales se observaron cuatro casos de Trisomía 21 y un feto por cada patología: Monosomía X, Trisomía 18, Disomía del Y (47,XXY), síndrome Klinefelter (47,XXY) y un mosaico 46,XX,del(X)(q26)/46,XX. (Ver tabla 3)

EDAD MATERNA	LCC	SN	MoM SN	MoM β-HCG	MoM PAPP-A	RIESGO A PRIORI T21	RIESGO POST TAMIZAJE T21	RIESGO A PRIORI T 18	RIESGO POST TAMIZAJE T18	CARIOTIPO
36,4	76,8	4,2	2,33	1,59	0,41	1/150	1/5	1/540	1/15	47,XX,+21
39,5	47,3	1,8	1,4	1,79	0,25	1/91	1/10	1/201	1/713	47,XX,+21
41	56,9	2,7	1,8	0,87	0,83	1/61	1/134	1/141	1/1263	47,XY,+21
41,4	60,6	6,1	4,07	2,33	0,63	1/038	1/5	1/130	1/10	47,XX,+21
36,5	66,4	1,8	1,06	1,72	0,59	1/150	1/140	1/530	1/10000	47,XXY
37,2	47,3	1,9	1,58	0,69	0,37	1/120	1/56	1/430	1/210	47,XXY
37,5	64	7	4,38	1,08	0,52	1/110	1/5	1/390	1/114	45,X
40,7	56,8	1,6	1,07	0,13	0,1	1/46	1/420	1/160	1/33	47,XX,+18

Tabla 3. Características del resultado del tamizaje combinado en fetos aneuploides.

La totalidad de fetos afectados por aneuploidías, se encontraron en mujeres con tamizaje positivo y edad superior a los 35 años en la fecha probable de parto. La distribución de los embarazos afectados por aneuploidías en relación a la edad materna se encuentra en la tabla 4.

EDAD MATERNA (AÑOS)	FETOS EUPLOIDES	FETOS ANEUPLOIDES	TOTAL
21-25	8	0	8
26-30	84	0	84
31-35	141	0	141
36-40	141	6	147
41-45	20	2	22
45-50	2	0	2

Tabla 4. Distribución de los casos de aneuploidía según la edad materna en la fecha probable de parto.

En lo referente al mosaicismo cromosómico, el cariotipo en vellosidades coriales se confirmó después del nacimiento con el hallazgo de un cariotipo 46,XX, por lo que se trató de un mosaicismo placentario.

Para cada una de las variables analizadas en la base de datos se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk con lo que se evidenció distribución normal solo en los datos de la variable edad.

6.3. Análisis estadístico de los marcadores y desenlace de la gestación:

Al evaluar la existencia de vínculo de orden estadístico entre este método de cribaje y la presencia de complicaciones materno fetales, incluyendo aneuploidía fetal, se evidenció la existencia de relación entre el resultado del tamizaje combinado y la presencia de gestaciones afectadas, por medio del test de independencia de X^2 . ($p < 0.005$). (Ver tabla 5).

	anormal	normal	TOTAL
positivo	11	47	58
negativo	15	331	346
TOTAL	26	378	404

Tabla 5. Tamizaje combinado y complicaciones materno fetales.

Sensibilidad	0,42
Especificidad	0,88
VPP	0,19
VPN	0,96
Prevalencia	0,06
OR	5,16

Tabla 6. Tamizaje combinado y complicaciones materno fetales.

En mujeres con resultado positivo y negativo se encontró que la prueba de tamizaje combinado de primer trimestre tenía una sensibilidad del 42%, especificidad del 88%, con un valor predictivo positivo de 18% y valor predictivo negativo de 96% en lo referente a complicaciones maternas y/o fetales. La prevalencia de complicaciones y/o resultado perinatal adverso fue 6% en el total de gestaciones incluidas en el estudio (Ver tabla 6).

6.4. Análisis estadístico de los marcadores y presencia de aneuploidía:

La sensibilidad para la detección de aneuploidías utilizando el tamizaje combinado fue del 100%, especificidad de 87%, valor predictivo positivo 13,8% y valor predictivo negativo 100%. La prevalencia de aneuploidías en la muestra analizada fue 2% y en el grupo de mujeres con resultados de tamizaje positivo 13,8%. El test de Fisher descartó la hipótesis nula por lo cual se evidencia relación entre el resultado del cariotipo y el resultado del tamizaje de primer trimestre combinado ($p < 0,005$) (Ver tablas 7 y 8).

Tabla 7.

	Fetos aneuploides	Fetos euploides	TOTAL
positivo	8	50	58
negativo	0	346	346
TOTAL	8	396	404

Tabla 7: Tamizaje combinado y aneuploidía

Tabla 8.

Sensibilidad	1,00
Especificidad	0,87
VPP	0,14
VPN	1,00
Prevalencia	0,02

Tabla 8: Tamizaje combinado y aneuploidía

7. DISCUSION

Los avances tecnológicos y el conocimiento cada vez más detallado de la fisiología de la gestación y el desarrollo del ser humano desde etapas tempranas, han llevado a la identificación de marcadores bioquímicos y ecográficos que tienen un comportamiento particular en fetos afectados por diversas condiciones patológicas. La combinación de marcadores séricos y/o ecográficos se ha utilizado con el fin de detectar prenatalmente Defectos de Cierre del Tubo Neural y Trisomía 21. Entre las estrategias disponibles para la detección de aneuploidías, la más utilizada en la actualidad, es quizás, el tamizaje combinado, el cual ofrece la ventaja de realizarse durante el primer trimestre de embarazo.

El tamizaje combinado permite la identificación de gestaciones de riesgo e indicar procedimientos diagnósticos de tipo invasivo y, además, es útil y costo-efectivo en la identificación de otras patologías asociadas, aún en etapas subclínicas.

Para la aneuploidía más común, la Trisomía 21, los estudios multicéntricos muestran que el tamizaje combinado permite la detección de hasta el 90% de los fetos afectados (1). En el presente estudio la tasa de detección de SD fue del 100%, hallazgo que se debe, probablemente, al reducido número de mujeres gestantes evaluadas. Esto se debe también a que en Colombia, las pruebas de tamizaje de aneuploidía no son procedimientos de rutina que se ofrezcan masivamente a la población y generalmente son pagadas por los usuarios; además, existen limitaciones de cobertura, de acceso de información, de interpretación y de uso, amén de que algunos obstetras limitan la oferta y prefieren solo realizar un tamizaje ecográfico.

Uno de los posibles sesgos a la hora de interpretar el resultado del tamizaje combinado, es el uso de bases de datos y valores de referencia norteamericanos o europeos y la clasificación ambigua y, probablemente de pobre valor poblacional, de distribuir a los individuos en razas como caucásica (por el color de la piel atribuido a un lugar del este europeo), afroamericana o negra (según el continente

de origen y el color de la piel), hispana (por el idioma) o asiática (por el continente de origen), los cuales son criterios difíciles de unificar, reconocer y diferenciar con precisión, en poblaciones como la nuestra, que son el fruto de un largo y variable grado de mestizaje entre nativos presentes en este continente y otras que migraron y fueron esclavizadas en América, en diversos momentos pasados.

Es por esto que, aquellos estudios y frecuencias poblacionales, tomados en los Estados Unidos de América principalmente, pero también de otras latitudes, en donde se separan a las poblaciones en caucásicas, afro-americanas e hispanas tienen una validez discutible, más aún cuando se intenta trasplantar esta clasificación a Colombia.

Aunque la incidencia y el comportamiento de algunas patologías varía entre grupos poblacionales, la clasificación de seres humanos en etnias o razas de acuerdo a la apariencia física y al lugar geográfico es bastante superficial. Fenómenos de migración, colonización, aislamiento geográfico y endogamia, hacen que poblaciones físicamente similares, tengan diferencias genotípicas que pudieran influir en el comportamiento de una enfermedad y, en el caso del presente estudio, en el resultado de un marcador bioquímico o ecográfico.

De igual manera, algunos fenotipos pueden ser la consecuencia de fenómenos de adaptación, como el color de la piel, la morfología del esqueleto o características del cabello, que son subjetivos, y pueden conducir a errores en la asignación de un individuo a una “raza” o etnia.

Un ejemplo frecuente de la clasificación errónea de individuos, se encuentra en estudios que utilizan palabras como “hispano” o “latino” para referirse a grupos de personas mestizas, habitantes o procedentes de centro y de sur América, los cuales, tienen un origen diferente entre una nación y otra, debido a los fenómenos anteriormente mencionados. Lo mismo ocurre entre individuos con características físicas similares y que residen en sitios geográficos cercanos, que seguramente al compararlos se encuentran variaciones genotípicas que muestran un origen ancestral diferente (84).

Aunque el tamaño de muestra de este estudio es pequeño, no se puede descartar la influencia sobre los resultados del uso de estándares como la “raza” y la incorrecta asignación de individuos bajo este criterio, así como variaciones cuantitativas inherentes a nuestra población. En los resultados de los marcadores evaluados en el tamizaje combinado, al menos para nuestra población, debe re-evaluarse la necesidad de clasificar a las mujeres gestantes según la “raza”, y se deben realizar validaciones locales de los MoM y otros indicadores de tendencia central.

Debido a los considerandos anteriores, en cuanto a la población, esta podría considerarse simplemente como mestiza y, más bien, se requiere ampliar los estudios de validación del tamizaje combinado bajo otras clasificaciones como pueden ser regiones de Colombia, criterios históricos y genéticos que puedan reflejar mejor la manera como se ha poblado y hay ocurrido el mestizaje de los pobladores de nuestro país.

Aunque en Colombia la mayoría de embarazos ocurren en mujeres jóvenes, el 50% de las pacientes incluidas en este estudio fueron gestantes con edad igual o superior a 35 años para la fecha probable de parto. Este sesgo de selección se explica por el nivel económico y social de las mujeres, pero también muestra el conocimiento empírico que tienen ellas acerca de la relación existente entre edad materna y el incremento de riesgo de aneuploidía.

Entre los 58 casos reportados como positivos, 54 (93%) tenían más de 35 años y el 100% de los casos documentados de aneuploidía se presentaron en este grupo, lo cual valida el impacto de la edad materna en el riesgo, aunque es posible que casos de aneuploidías de cromosomas sexuales, sin alteraciones fenotípicas importantes y otras alteraciones cromosómicas diferentes a las aneuploidías, no hayan sido detectadas en el grupo analizado. Grafti y colaboradores, evaluando el desenlace de embarazos en los cuales se realizó cariotipo fetal, por edad materna avanzada o ansiedad materna, encontraron que hasta un 50 % de alteraciones cromosómicas relacionadas con alteraciones fenotípicas moderadas o severas, pueden no ser detectadas durante las pruebas de tamizaje prenatal de aneuploidía, especialmente en las menores de 35 años, cuyo riesgo bajo las inclina a no realizarse pruebas diagnósticas invasivas (85).

A pesar de que existe un punto de corte que facilita la interpretación y define el riesgo de aneuploidía, son comunes los problemas con la interpretación de los resultados. Estos se relacionan con dificultad de comprensión de los mismos, tanto por la pareja como por el médico tratante. Favry y colaboradores encontraron que solo el 40,3% de mujeres gestantes percibían información clara y adecuada sobre este tema. A pesar de ello, en su trabajo solo el 25,9% no se realizaron tamizaje sérico (86).

Uno de los problemas relacionados con los resultados es la dificultad de las parejas para entender la diferencia entre una prueba de diagnóstico y una de tamizaje, en donde la primera contribuye a establecer un diagnóstico como cierto, mientras que la segunda eleva o disminuye un riesgo relativo y conduce a clasificar a la persona dentro de un grupo de riesgo, y si es clasificado en el grupo de alto riesgo, el paso a seguir es realizar una prueba diagnóstica de mayor sensibilidad y especificidad, y probablemente de mayor costo, que va a permitir establecer la condición fetal.

En el presente estudio, solo se conoció de un 43% de mujeres con resultados positivos que se sometieron luego a procedimientos invasivos para descartar alteraciones cromosómicas, cuando lo ideal es que todas las mujeres gestantes con resultados de tamizaje combinado positivo avanzaran a métodos invasivos de diagnóstico. Existen aún arraigados mitos relacionados con los medios diagnósticos invasivos, especialmente la biopsia de vellosidades coriales, lo que ocasiona temor de pacientes y los médicos tratantes, quienes por ello evitan estos procedimientos. La mayoría de mujeres experimentan altos niveles de ansiedad y temor por la posibilidad de lesionar o perder el feto por los riesgos inherentes a estos exámenes y por el posible dolor asociado a la inserción de una aguja en el abdomen. Locock y colaboradores en entrevistas a mujeres gestantes a quienes se realizaron amniocentesis o biopsias de vellosidades coriales, encontraron que solo una minoría percibió dolor intenso, mientras que la mayoría percibieron incomodidad moderada (87).

Varios estudios que buscan establecer el efecto del resultado de diferentes métodos de tamizaje de aneuploidía, han mostrado que un elevado porcentaje de mujeres no están preparadas para enfrentar un resultado adverso, así como ser clasificadas en un grupo de riesgo que posee una proporción de falsos positivos, aceptar la pertinencia de un procedimiento invasivo y no están preparadas para la eventualidad de tomar la decisión de interrumpir o continuar un embarazo (88,89). Seror encontró en un grupo de madres gestantes a quienes se ofreció tamizaje ecográfico y bioquímico, que el 42% de las mujeres que se realizaron ambos tipos de pruebas, tenían una actitud pasiva, eran indecisas y no tenían claro, en caso de un tamizaje positivo o un diagnóstico de aneuploidía, qué camino tomar (88).

Es posible que la información incompleta por parte de los médicos tratantes, la mala interpretación y aparente falta de atención al recibir la información relacionada con el diagnóstico y pronóstico de fetos aneuploides o con otras patologías, la poca comprensión de ambos a las diferencias existentes entre una prueba de diagnóstico y una de tamizaje, hagan que las madres con tamizajes positivos se sientan desorientadas, indecisas, poco informadas y no tengan claro qué camino tomar. De las mujeres entrevistadas en el presente estudio, tres de las que tuvieron tamizaje positivo y recién nacidos sanos percibieron que el tamizaje fue un procedimiento innecesario que les generó angustia injustificada.

Favre y colaboradores encontraron que el 70% de las pacientes a quienes se han realizado pruebas de tamizaje de aneuploidía, desconocen el significado de un resultado falso positivo y cerca del 51% evalúa pobremente la representación del riesgo (86). Encontraron además que la mayoría de las mujeres gestantes desconocen la existencia de alteraciones diferentes al SD que pueden ser identificadas mediante este tipo de pruebas. Por ejemplo el 94%, desconocen la existencia del síndrome Klinefelter.

Una de las ventajas del tamizaje realizado en el presente estudio es que los profesionales encargados de realizar el procedimiento y dar la información pertinente a cada paciente, están certificados por la *Maternal-Fetal Medicine Foundation*, un organismo independiente que ofrece cursos de formación y tienen entrenamiento para suministrar información a las pacientes de forma sencilla,

clara y completa, siguiendo un orden establecido mediante una lista de chequeo, con ayudas audiovisuales y están entrenados para responder las inquietudes antes de firmar el consentimiento informado y proceder al examen (<http://www.mfmf.org/MF/>).

Varios estudios han mostrado el papel fundamental de la calidad de la información suministrada, desde el momento en que una madre desea realizar pruebas de tamizaje de aneuploidía, hasta culminar el embarazo y juega un papel importante en las decisiones y conductas tomadas por las pacientes. Es posible que ante una condición determinada, la decisión de la madre varíe de acuerdo con la información recibida (90). Se han informado cifras altas de terminación electiva del embarazo en Monosomía X (66%), en síndrome Klinefelter (60%) y hasta del 20%, en casos de otras aneuploidías de los cromosomas sexuales (91). Algunos centros muestran disminución de la incidencia de aborto electivo del embarazo ante este tipo de alteraciones cromosómicas, lo cual atribuyen en parte al contenido de información durante el asesoramiento suministrado. Brun y colaboradores encontraron que la decisión de interrumpir embarazos afectados ha disminuido entre 1991 y 2001, lo cual se debe a que algunas estrategias usadas en el asesoramiento genético, como el asesoramiento no directivo, que permiten mayor conocimiento de los padres sobre el pronóstico de estas patologías (92).

La presencia de los marcadores de aneuploidía no es predecible y, en los embarazos con diagnóstico de Trisomía 21, es posible que uno de los tres se encuentre alterado y sea responsable de un resultado positivo; el uso combinado de los tres marcadores, aumenta la sensibilidad para detectar un mayor número de fetos afectados, que si se tomara en cuenta cada marcador individualmente (1).

En este estudio se observa la relación descrita en estudios previos (1) entre la SN elevada y riesgo aumentado de aneuploidía. De los ocho fetos afectados, tres mostraron SN con valores por encima de 2 MoM; de estos, dos casos presentaron Trisomía 21 y otro síndrome Turner, este último con la sonolucencia más alta, de 7 mm. Entre las pacientes con tamizajes negativos, los valores de sonolucencia se encontraron por debajo de 3,4 mm, con valores inferiores a 2 MoM en todos los casos.

En los fetos con otras anomalías congénitas, quienes presentaron tamizaje informado como negativo, los valores de sonolucencia nucal se encontraron dentro de límites normales, ambos con 1,5 MoM. Es posible que por el pequeño volumen de pacientes estudiados no se haya encontrado casos de SN elevada, asociada a cariotipo normal, hallazgos que se han relacionado con aumento del riesgo de cardiopatía y otras patologías.

Se debe anotar que la SN es una medición operador-dependiente, para la que el ecografista requiere de entrenamiento especial. En el presente estudio la ecografía fue realizada solo por dos profesionales certificados, en todos los casos, situación que tiene la ventaja de una mayor uniformidad en los criterios usados para obtener los resultados de medición. Además, en este caso, fue posible realizar el 100% de las ecografías por vía abdominal, obteniéndose imágenes de calidad adecuada.

En lo referente al análisis de los niveles de β -hCG, solo un caso de Trisomía 21 cursó con valores significativamente elevados, en 2,3 MoM. En la literatura se ha descrito la baja sensibilidad de detección de la β -hCG, usada como único marcador, para detectar aneuploidías cuando se le compara con la PAPP-A y la SN de manera aislada. En el presente estudio, ocho madres gestantes tuvieron valores aislados de β -hCG por encima de 2 MoM, una de ellas con tamizaje positivo, pero en ninguno de los casos se observaron alteraciones materno-fetales. Por otra parte, una madre presentó niveles bajos de β -hCG, el feto presentó Trisomía 18, hallazgo que ha sido descrito frecuentemente (1).

En el presente estudio no se halló relación de significancia estadística entre el resultado del tamizaje combinado de primer trimestre con la presencia de complicaciones maternas, además se observó una sensibilidad del 38% y especificidad del 87%. Otros estudios han encontrado relación entre los niveles bajos de PAPP-A y complicaciones como pre-eclampsia o parto pre-término. Es posible que este hallazgo se explique también por el número reducido de gestantes analizadas.

De acuerdo con los resultados obtenidos, puede afirmarse que el tamizaje combinado de aneuploidía, durante el primer trimestre de la gestación, es un

método seguro para determinar un grupo de mujeres de alto riesgo de aneuploidía. Se debe destacar que el valor predictivo negativo de la presente muestra fue del 100%, debido a que entre mujeres las con resultado negativo del tamizaje (con un punto de corte mayor a 1:220), no se observó ningún feto afectado. El grupo significativamente beneficiado es el de las mujeres mayores de 35 años, ya que ellas tienen un riesgo *a priori* elevado de tener un feto afectado. El ofrecer a todas el tamizaje combinado, evita el uso indiscriminado de procedimientos invasivos y el que las futuras madres asuman riesgos innecesarios.

Actualmente y con el fin de incrementar los indicadores de detección, se estudian nuevos marcadores bioquímicos. Uno es ADAM-12, la forma secretada de la desintegrina y metaloproteasa 12 (glicoproteína producida por el trofoblasto que interviene en crecimiento y diferenciación), la cual se encuentra disminuida en etapas tempranas de embarazos afectados con Trisomías 21, 18 y 13, así como en el síndrome Turner y las triploidías; pero también se ha observado elevada durante el segundo trimestre de fetos con Trisomías 21 y 18. Este marcador al parecer podría tener un efecto importante en la disminución de falsos positivos del tamizaje combinado (93).

El otro potencial marcador es el Factor de Crecimiento Placentario (PIGF). Es una glicoproteína dimérica que pertenece a la familia de Factores de Crecimiento Angiogénicos Vasculares, cuyos niveles disminuyen sensiblemente en SD (94).

Se ha estimado que el uso combinado de PAPP-A, ADAM 12 y PIGF, podría alcanzar una mayor tasa de detección de aneuploidías. Sin embargo, se ha observado que su uso está limitado no antes de las 11 semanas de gestación, con lo cual se limita el uso masivo en el primer trimestre.

En nuestro país las pruebas de tamizaje prenatal son de introducción reciente y no se realizan de rutina, esto hace que tengan un costo significativamente elevado. Esto impide el acceso de los avances globales en la atención en salud prenatal a la gran mayoría de la población de las mujeres gestantes, con lo cual se limitan los potenciales beneficios para lo que fueron diseñadas, así como se incrementan los

costos económicos, sociales y familiares para los sistemas de salud y para las familias donde ocurren los fetos con anomalías congénitas.

Aun así, en los últimos años, con la mayor disponibilidad y entrenamiento adecuado de profesionales, el uso de las pruebas de tamizaje prenatal ha venido creciendo en importancia en el mundo, principalmente aquellas que permiten la detección temprana de alteraciones fetales. La oferta universal de pruebas de tamizaje combinado de primer trimestre, por parte de los servicios de salud, la subsecuente detección temprana de fetos afectados por aneuploidías y otras patologías cardíacas, esqueléticas o malformaciones anatómicas severas, con el suministro adecuado de información a los padres sobre el bienestar fetal, con la intervención temprana, el seguimiento, la identificación de familias en riesgo y las subsecuentes actividades de prevención y asesoramiento genético, contribuirán a disminuir el impacto, la morbi-mortalidad y los elevados costos en la atención de salud.

8. BIBLIOGRAFIA

1. **NICOLAIDES K.** *La ecografía entre las 11-14 semanas.* Fetal Medicine Foundation. Londres 2004. 7-41, 47-60, 76-93.
2. **EVANS M.** *Prenatal Diagnosis.* Mc-Graw Hills. 2006. 277-306
3. **GERSEN S, KEAGLE M.** *The principles of clinical cytogenetics—* 2nd ed. 2005. 267-320.
4. **TABOR A, ALFIREVIC Z.** *Update on procedure-related risk for prenatal diagnosis techniques.* . Fetal Diagn Ther 2010; 27: 1-7.
5. **STEELE MW, BREG WR.** *Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells.* Lancet 1966; 383: 1– 5
6. **MENASHA J, LEVY B, HIRSCHHORN K, KARDON NB.** *Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: new insights from a 12-year study.* Genet Med 2005; 7(4): 251–63.
7. **PETRACCHI F, COLACI D, IGARZABAL D, GADOW E.** *Cytogenetic analysis of first trimester pregnancy loss.* Int J Obstet Gynecol 2008: 243-244.
8. **BYRNE J, WARBURTON D, KLINE, BLANC W, STEIN Z.** *Morphology of Early Fetal Deaths and Their Chromosomal Characteristics.* Teratology 1985; 32:297-315
9. **HASSOLD T, HALL H, HUNT P.** *The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going.* Hum Mol Genet 2007;16: Review Issue 2
10. **BENN P** Trisomy 16 and Trisomy 16 Mosaicism: A Review.. American Journal of Medical Genetics, 1998, Vol 79, págs:121–133
11. **JONES KL,** editor. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation.* 5th ed Philadelphia: WB Saunders; 2006.
12. **SPENCER K.** *Aneuploidy screening in the first trimester.* Am J Med Genet Part C 2007; 145C: 18-32.
13. **SEPULVEDA W., DEZEREGA V, BE C, SANCHEZ, et al.** *Trisomía 13: Diagnóstico citogenético prenatal y hallazgos ultrasonográficos.* U.Revista Chilena de Ultrasonografía 1999; 2(1).
14. **HASSOLD T, SHERMAN S.** *Down syndrome: genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21.* Clin Genet 2000; 57: 95-100.
15. **RANKE M, SAENGER P.** *Turner's syndrome.* Lancet 2001; 358: 309-14.
16. **MUTTON D, ALBERMAN E, HOOK EB.** *Cytogenetics and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993.* J Med Genet 1996; 33:387-394
17. **HOOK EB, BROCK DJ, RODECK CH, FERGUSON SMITH MA.** *Prenatal Diagnosis and Screening.* Edinburgh: Churchill Living-stone. 1992
18. **MORRIS J.K, ALBERMAN E.** *Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008:*

- analysis of data from the National Down Syndrome. Cytogenetic Register. BMJ 2009; 339: b3794*
19. **WINIWARTER V.** *Études sur la spermatogénèse humaine: I. Cellule de sertoli: II. Hétérochromosome et mitoses de l'épithélium séminal.* Arch Biol 1912; 27: 91 – 189.
 20. **PAINTER TS.** *Studies in mammalian spermatogenesis: II. The spermatogenesis of man.* J Exp Zool 1923; 37: 291– 336.
 21. **TJIO J.H, LEVAN A.** *The chromosome number of man.* Hereditas 1956; 42: 1–6.
 22. **DOMINIQUE F.C.M.** *Historical prospective of human cytogenetics: from microscope to microarray.* Clinical Biochemistry 2004; 37: 439-446
 23. **LEJEUNE J, GAUTIER M, TURPIN R.** *Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens.* Comptes Rendus 1959; 248:1721 – 2.
 24. **EDWARDS JH, HARNDEN DG, CAMERON AH, CROSSE VM, WOLFF OH.** *A new trisomic syndrome.* Lancet 1960; I:787–790.
 25. **PATAU K, SMITH DW, THERMAN E, INHORH SL, WAGNER HP.** *Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome.* Lancet 1960; I:790 –793
 26. **FORD CE, JONES KW, POLANI PE, DE ALMEIDA JC, BRIGGS JH.** *A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome).* Lancet 1959; I:711–713.
 27. **JACOBS PA, STRONG JA.** *A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism.* Nature 1959; 183: 302–303
 28. **NOWELL PC, HUNGERFORD DA.** *A minute chromosome in human granulocytic leukemia.* Science 1960; 132:1497
 29. **CASPERSSON T, ZECH L, JOHANSSON C.** *Differential banding of alkylating fluorochromes in human chromosomes.* Exp Cell Res 1970; 60: 315–9.
 30. **DRETS M.** *Una saga citogenética: El descubrimiento de los métodos de bandeado cromosómico. Significado y proyección bio-médica.* Rev Med Uruguay 2002; 18: 107-121
 31. **CASPERSON T, ZECH L, JOHANSSON C.** *Analysis of human metaphase chromosome set by aid of DNA-binding fluorescent agents.* Exp Cell Res 1970;62: 490–2.
 32. **NADLER H.L, GERBIE A.B.** *Role of amniocentesis in the intrauterine detection of genetic disorders.* N. Engl.J. Med 1968; 282(11): 596–599.
 33. **MOHR J.** *Fetal genetic diagnosis: development of techniques for early sampling of foetal cells.* Acta Pathol.Microbiol Scand 1968; 73: 73–77.
 34. **SIITERI PK, MACDONALDS PC.** *Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy.* J Clin Endocrinol Metab 1966; 26: 751
 35. **MALCOM A, FERGUSON-SMITH, GARCIA-SAGREDO JM.** *Cytogenetics and the evolution of medical genetics.* Genet Med 2008; 10(8): 553–559
 36. **GARCIA SAGREDO JM.** *Fifty years of cytogenetics: A parallel view of the evolution of cytogenetics and genotoxicology.* BBA 2008;1779:: 363–375.

37. **GRIMES D, SCHULZ K.** *Uses and abuses of screening tests.* Lancet 2002; 359: 881–84
38. **NIELSEN C, LANG R.** *Principles of screening.* Medical clinics of North America 1999; 83(6).
39. **EVANS M, GALEN R, BRITT D.** *Principles of Screening.* Semin Perinatol 2005; 29: 64-366.
40. **EVANS MI, KRIVCHENIA EL, YARON Y.** *Screening.* Best Pract Clin Obstet Gynaecol 2002; 16:645-657.
41. **REIS F.M, D'ANTONA D, PETRAGLIA F.** *Predictive Value of Hormone Measurements in Maternal and Fetal Complications of Pregnancy.* 2006, Endocr Rev; 23: 230-257
42. **SPENCER K, LIAO A, SKENTOU H, CICERO S, NICOLAIDES K.** *Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free b-hCG and PAPP-A at 10±14 weeks of gestation.* Prenat Diagn 2000; 20: 495-499.
43. **GRUBER C, SCHUGGUEL W, SCHNEEBERGER C, HUBER J.** *Production and actions of estrogens.* N Engl J Med 2002; 346(5): 340-352
44. **COLE L.** *New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin.* Reproductive Biology and Endocrinology 2009; 7(8):1-37.
45. **PIDOUX G, GERBAUD P, MARPEAU O.** *Human Placental Development is impaired by abnormal human chorionic gonadotropin signaling in trisomy 21 pregnancies.* Endocrinology 2007; 148: 5403-5413.
46. **HALLAHAN, KRANTZ D, ORDALINI F, ROSSI C, CURCIO P** *First trimester biochemical screening for Down syndrome: free beta hCG versus intact hCG.* Prenat Diagn 2000; 20: 785:789
47. **GOMIS-RÜTH JX.** *Catalytic Domain Architecture of Metzincin Metalloproteasas.* JBC 2009; 284: 15353-15357.
48. **LAWRENCE J, OXVIG C, OVERGAARD M, SOTTRUP-JENSEN L.** *The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A.* Proc Natl Acad Sci. USA 1999; 96: 3149-3153.
49. **CONOVER CH, BALE L, OVERGAARD M, et al.** *Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development.* Development 2004; 131:1187-1194
50. **CUCKLE H.** *Biochemical screening for Down syndrome.* Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 2000; 92:97–101
51. **SNIJDER R, NOBLE P, SEBIRE N, SOUKA A, NICOLAIDES K.** *UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation.* Lancet 1998; 351: 343–46.
52. **SOUKA A, VON KAISENBERG, HYETT A, SONEK J, NICOLAIDES K.** *Increased nuchal translucency with normal karyotype.* Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 1005–21

53. **MINDERER S, GLONING K, HENRICH W, STÖGER H.** *The nasal bone in fetuses with trisomy 21: sonographic versus pathomorphological findings.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 16–21
54. **ORLANDI F, ROSSI C, ORLANDI E, JAKIL M** *First- trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess the presence or absence of the fetal nasal bone.* et al. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1107–11
55. **BORORENSTEIN M, PERSICO N, KAGAN KO, GAZZONI A, NICOLAIDES K.** *Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11+0 to 13 + 6 weeks.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32(1):5-11.
56. **MERKATZ IR, NITOWSKY FM, MACRI JN,** et al. *An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosome abnormalities.* *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886–894.
57. **TUL N, PUNSENJAK S, OSREDJAR J, SPENCER K, NOVAK-ANTOLIC Z.** *Predicting complications of pregnancy with first trimester maternal serum free beta hCG, PAPP-A and inhibin-A.* *Prenat Diagn* 2003; 23:990–996
58. **SPENCER K, COWANS J, NICOLAIDES K.** *Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia.* *Prenat Diagn* 2008;28:7–10. .
59. **DRISCOLL D, MORGAN M, SCHULKIN J.** *Screening for Down syndrome: changing practice of obstetricians.* *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 (459): e1-e9
60. **KAGAN K, WRIGTH D, BAKER A, SAHOTA D and NICOLAIDES K.** *Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:618–624.
61. **WALD N.J, WATT H.C, HACKSHAW A.K.** *Integrated Screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters.* *N Engl J Med* 1999; 341:461-7.
62. **GEKAS J, GAGNE, BUJOLD E, DOUILLARD D, FOREST JC.** *Comparison of different strategies in prenatal screening for Down's syndrome: cost effectiveness analysis of computer simulation.* *BJM* 2009; 338:b138
63. **KAGAN K, STABOULIDOU I, CRUZ J, WRIGHT D, NICOLAIDES K.** *Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010. Apr 20 (Epub ahead of print).
64. **ACOG PRACTICE BULLETIN.** *Screening for Fetal chromosomal Abnormalities.* *Obstet Gynecol* 2007;109;217-227.
65. **DRISCOLL D, GROSS S.** *First trimester diagnosis and screening for fetal aneuploidy.* *Genet Med* 2008; 10(1): 73-75.
66. **SCHIELEN PC, WILDSCHUT HI, LOEBER JG.** *Down syndrome screening: determining the cutoff level of risk for invasive Testing.* *Prenat Diagn* 2009; 29: 190–192.

67. **SPENCER K, TUL N, NICOLAIDES K.** *Maternal serum free B-hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester.* Prenatal Diagnosis. 2000; 20: 390-394.
68. **SERBIRE N, SNIJDERS R, BROWN T, SOUTHALL T, NICOLAIDES K.** *Detection of sex chromosome abnormalities by nuchal translucency screening at 10-14 weeks.* Prenatal Diagnosis 1998;18:581-584.
69. **YARON V, OCHSHORN Y, TSABARI S, SHIRA A.** *First trimester nuchal translucency and maternal serum free B-hCG and PAPP-A can detect triploidy and determine the parental origin.* Prenat Diagn 2004; 24:445-450.
70. **SPENCER K, STABOULIDOU I, CRUZ J, KARAGIANNIS G, NICOLAIDES K.** *Maternal serum screening marker levels in women with a previous aneuploidy pregnancy.* Prenat Diagn 2009;13: 1242-1243.
71. **COWANS N, STAMATOPOULOU, A, MAIZ N, SPENCER K, NICOLAIDES N** *The impact of fetal gender on first trimester nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A MoM in normal and trisomy 21 pregnancies.* Prenat Diagn 2009; 29: 578-581
72. **JONATHAN P, WAYNE P, HUTTLY J, WALD.** *First trimester Down's syndrome screening marker values and cigarette smoking: new data and a meta-analysis on free β human chorionic gonadotrophin, pregnancy associated plasma protein-A and nuchal translucency.* J Med Screen 2008;15:204-206.
73. **MIRON P, YVAN P, LAMBERT J.** *Effect of maternal smoking on prenatal screening for Down syndrome and trisomy 18 in the first trimester of pregnancy.* 2008, Prenat Diagn, Vol 28, pages 180-185
74. *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.* **SPENCER K, BINDRA R, CACHO AM, NICOLAIDES KH.** Prenat Diagn 2004; 24:169-173.
75. *Dose dependency between cigarette consumption and reduced maternal serum PAPP-A levels at 11-13+6 weeks of gestation.* **KAGAN K.O, FRISOVA V, NICOLAIDES K, SPENCER K.** Prenat Diagn 2007;27: 849-853.
76. **SPENCER K, BINDRA R, NICOLAIDES KH.** *Maternal weight correction of maternal serum PAPP-A and free beta-hCG MoM when screening for trisomy 21 in the first trimester of pregnancy.* Prenat Diagn 2003; 123(10):851-5.
77. **SAHORA D.S, LEUNG TY, FUNG Y, CHAN L.W.** *Medians and correction factors for biochemical and ultrasound markers in Chinese women undergoing first-trimester screening for trisomy 21.* Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 33(4): 387-393.
78. **ENGLES M, KOOIJ M, SCHATS R, TWISK J.** *First-trimester serum marker distribution in singleton pregnancies conceived with assisted reproduction.* Prenatal Diagnosis 2010 online.
79. **SPENCER K, KAGAN K, NICOLAIDES K.** *Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of*

- chorionicity on maternal serum markers. Prenatal Diagnosis 2008;28:49-52.*
80. **SPENCER K, STABOULIDOU I, NICOLAIDES K.** *First trimester aneuploidy screening in the presence of a vanishing twin: implications for maternal serum markers. Prenatal diagnosis 2010; 30: 235-240.*
 81. **BISCHOF P, AMANDRUZ M, WEIL-FRANCK C.** *The disappearance rate of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) after the end of normal and abnormal pregnancies Arch Gynecol 1984; 236: 93-98.*
 82. **TUL N, NOVACK ANTOLIC Z.** *Serum PAPP-A levels at 10-14 weeks of gestation are altered in women after assisted conception. Prenat Diagn 2006; 26: 1206-1211.*
 83. <http://www.genzyme genetics.com/Our-Services/Reproductive-Testing/first-screen.aspx>
 84. **RACE, ETHNICITY, AND GENETICS WORKING GROUP.** *The use of Racial, Ethnic, and Ancestral Categories in Human Genetics Research. Am J Hum Genet 2005; 77:519-532.*
 85. **GRATI F, BARLOCCO A, GRIMI B, MILANI S** *Chromosome Abnormalities Investigated by Non-Invasive Prenatal testing account for approximately 50% of fetal unbalances associated with relevant clinical phenotypes., et al. Am J Med Genet Part A 2010; 152A: 1434-1442.*
 86. **FAVRE R, DUCHANGE N, VAYSSIERE C, KOHLER M.** *How important is consent in maternal serum screening for Down syndrome? Information and consent evaluation in maternal serum screening for Down syndrome: A French study. Prenatal Diagnosis 2007; 27: 197-205.*
 87. **LOCOCK L, PHIL M, FIELD K, McPHERSON A, BOYD A.** *Women's accounts of the physical sensation of chorionic villus sampling and amniocentesis: expectations and experience. Midwifery 2010;26;n64-75.*
 88. **SEROR V, VILLE Y.** *Prenatal screening for Down syndrome: women's involvement in decision-making and their attitudes to screening. Prenatal Diagnosis 2009; 29:120-128.*
 89. **GEKAS J, GONDRIY J, MAZUR S, CESBRON P, THEPOT F.** *Informed consent to serum screening for Down syndrome: Are women given adequate information? Prenatal Diagnosis 1999;19: 1-7.*
 90. **WALD NJ, CUCKLE H, DENSEM J, NANCHAHAL K,** et al. *Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. BMJ 1988;27: 883-887.*
 91. **EUROSCAN Working Group,** *Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of chromosomal abnormalities in 19 centers across Europe. Ann Genet 2001; 44: 209-217.*
 92. **BRUN JC, GANGBO F, WEN Z, GALANT K,** et al. *Prenatal diagnosis and management of sex chromosome aneuploidy: A report on 98 cases. Prenatal Diagnosis 2004; 24: 213-218*
 93. **CHRISTIANSEN M, PIHL K, HEDLEY P, GJERRIS A,** et al. *ADAM 12 may be used to reduce the false positive rate of first trimester combined screening for Down syndrome. Prenatal Diagnosis 2010; 30: 110-114.*

94. **COWANS N, STAMATOPOULOU A, SPENCER K.** *First trimester maternal serum placental growth factor in trisomy 21 pregnancies.* Prenatal Diagnosis 2010; 30: 449-453.