



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL ÁNGELES LOMAS

**TAMIZ EN EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO PARA
CROMOSOMOPATÍAS: EXPERIENCIA EN UNA
INSTITUCIÓN PRIVADA**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIZACIÓN EN:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. MARSELLA FRANCO JARAMILLO

TUTOR:

DRA. DORA GILDA MAYÉN MOLINA

HUIXQUILUCAN, ESTADO DE MÉXICO, JULIO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice general

1. Marco teórico.....	9
1.1 Incidencia de cromosomopatías.....	9
1.2 Tipos de tamiz para cromosomopatías.....	11
1.3 Marcadores bioquímicos.....	12
1.4 Tamiz combinado.....	14
1.5 Tamiz integrado.....	15
1.6 De lo general en la detección de cromosomopatías al tamiz en la actualidad.....	15
1.7 Utilidad de marcadores bioquímicos en embarazo de alto orden fetal.....	16
1.8 Marcadores bioquímicos y su relación con resultados adversos en el embarazo.....	18
2. Planteamiento del problema.....	19
2.1 Pregunta de investigación.....	19
2.2 Justificación.....	19
2.3 Objetivos.....	19
2.4 Hipótesis.....	19
3. Método.....	20
3.1 Diseño del estudio.....	20
3.2 Cálculo de la muestra.....	20
3.3 Criterios de inclusión.....	20
3.4 Criterios de exclusión.....	21
3.5 Criterios de eliminación.....	21
3.6 Variables	21
3.7 Análisis estadístico.....	23
3.8 Consideraciones éticas.....	23
4. Resultados.....	23
5. Discusión.....	34
6. Conclusiones.....	36
7. Referencias.....	38
8. Anexos.....	41

Índice de Figuras

- Figura 1 a y 1b. Doble marcador combinado, valores y Mom beta hCG.....25
- Figuras 2 a y 2b. Doble marcador combinado. Valores y Mom PAPP-A.....26
- Figuras 3 a y 3b. Doble marcador combinado. Valores y Mom translucencia nuchal.....27
- Figuras 4 a y 4 b. Doble marcador combinado. Riesgo pre-prueba T21.....29
- Figuras 5 a y 5b. Doble marcador combinado. Riesgo post-prueba T21.....30
- Figuras 6 a y 6b. Doble marcador combinado. Riesgo pre-prueba T18.....31
- Figura 7. Doble marcador combinado. Riesgo post-prueba T18.....31
- Figuras 8 a y 8b. Doble marcador combinado. Riesgo pre-prueba T18-T13.....32
- Figura 9. Doble marcador combinado. Riesgo post-prueba T18-T13.....33

Índice de Tablas

- Tabla 1. Beta hCG-MoM distribución de variables n=138.....26
- Tabla 2. PAPP-A MoM, distribución de variables n=138.....27
- Tabla 3. TN – MoM, distribución de variables n=138.....28

Índice de anexos

- Tabla comparativa de niveles bioquímicos esperados en primer y segundo trimestre según aneuploidía.....41
- Glosario de definiciones.....41
- Carta confidencialidad.....44
- Manual operativo para recolección de datos.....45
- Hoja de recolección de datos para doble marcador combinado.....49

Resumen

INTRODUCCIÓN: El estudio doble marcador combinado del primer trimestre del embarazo ha demostrado una mayor tasa de detección. No existen reportes que evidencien dichos resultados en nuestra población, pretendiendo con este estudio un análisis en la detección de aneuploidías con tamiz en el primer trimestre.

MARCO TEÓRICO: La incidencia de cromosopatías, como la trisomía 21 (T21), aumenta con la edad materna. En los últimos años se han desarrollado técnicas de tamiz prenatal de diversas cromosopatías, mediante marcadores ecográficos y bioquímicos que, integrados con la edad materna, permiten seleccionar a las mujeres embarazadas de alto riesgo para pruebas diagnósticas más extensas. Los marcadores bioquímicos Incluyen la alfafetoproteína (AFP), la gonadotropina coriónica humana (HCG) libre, el estriol no conjugado, la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y la inhibina A.

La Proteína –A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) es una proteasa para el factor de crecimiento tipo insulina (IGF) proteína de unión. Es sintetizada por el sincitiotrofoblasto. Los bajos niveles se han vinculado a la invasión anómala del trofoblásto en el primer trimestre del embarazo (por ejemplo, la preeclampsia, alteraciones del crecimiento fetal).

La Gonadotropina coriónica humana (hCG), se sintetiza por sincitiotrofoblastos en la placenta. Sus niveles bajos parecen estar asociados con la pérdida fetal temprana.

Tamiz combinado: el uso de marcadores bioquímicos con ultrasonográficos permite una mayor tasa de detección. La medición de translucencia nucal, junto con la evaluación de su crecimiento, la determinación del riesgo asociado a la edad materna y la observación detallada del feto, permiten seleccionar necesidad de diagnóstico invasivo. La combinación de la PAPP-A y la β -HCG en suero

materno con la TN, alcanza tasas de detección de T21, en las semanas 11 a 14 de gestación, de 75,8 a 89%, con una tasa de falsos positivos del 5%.

Tamiz integrado: incluye la edad materna, medición de la TN y la determinación de PAPP-A en el primer trimestre, y las titulaciones serológicas de AFP, de PAPP-A, de HCG, de estriol no conjugado y de inhibina A en el segundo trimestre, con tasas de detección de 94%, con una tasa de 5% de falsos positivos, o de 85%, para una tasa de falsos positivos del 1%, respectivamente. En embarazos gemelar dicigóticos, su menor rendimiento del tamiz se debe a que los marcadores bioquímicos es mezcla de la contribución de los 2 fetos. Las dificultades que se encuentran con el uso de los marcadores bioquímicos en embarazos gemelares se complica aún más con un mayor número de fetos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realiza este estudio en base a la siguiente pregunta de investigación, ¿Cuál es el comportamiento de los marcadores bioquímicos de primer trimestre en una muestra de mujeres mexicanas que realizaron su seguimiento y resolución del embarazo en un solo centro hospitalario?

Siendo un estudio factible y relevante ya que se llevará a cabo a partir de bases de datos pre-existentes y existen pocos reportes en México sobre bio-marcadores en sangre materna.

Los objetivos fueron Describir la relación de los marcadores bioquímicos de primer trimestres y Trisomías 13,18 y 21.

Diseño del estudio: estudio comparativo, de procedimiento, observacional, retrospectivo y retrolectivo. La información se obtuvo a partir de bases de datos pre-existentes, empleando un Manual Operativo, hoja de recolección de datos y carta de protección a la confidencialidad de datos. El cálculo de la muestra fué por censo, los criterios de inclusión fueron las Bases de datos pre-existentes de junio de 2002 a diciembre 2012, siendo los criterios de exclusión Seguimiento y resolución del embarazo en otro centro hospitalario. Los criterios de eliminación fueron datos incompletos en alguna de las bases revisadas.

Análisis del estudio: A través del programa estadístico JMP-PRO-PLUS, Versión 12, se realizó: estadística descriptiva, análisis multivariado y coeficiente de correlación de Spearman (ρ). Las consideraciones éticas que se tuvieron al tratarse de un estudio retrolectivo y la fuente de obtención fueron diversas bases de datos, se empleó carta de confidencialidad de datos.

RESULTADOS: se consideró el Doble marcador combinado, siendo complejo debido a que considera la cuantificación de biomarcadores y mediciones estructurales fetales, incorporadas a un programa de cálculo de riesgo en línea (Fetaltest®) para médicos certificados en realizar dichas mediciones. La muestra incluyó 138 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y fue obtenida a partir de diferentes años: 2007 (n=20), 2008 (n=56), 2009 (n=48), 2010 (n=7), 2011(n=4), 2012 (n=2), 2013(n=1). Se consideraron diferentes variables pre y post-prueba.

El número de fetos solo el 1% correspondió a embarazo gemelar, el 67% de la raza fueron hispano latinas, la media de peso de la madre fue 60.48 kg, la media de número de gestas fue de 2.54, siete pacientes contaban con antecedente de alteración cromosómica en embarazo previo. Menos del 1% de las pacientes presentaban alguna condición patológica previa al embarazo y el 67% de las pacientes no ingirió ningún medicamento en el embarazo.

Los valores media de hCG beta fue de 44.26 ng/ml, la media de PAPP-A fue de 3.5 mUI/ml y los valores de media en translucencia nucal fue de 1.43 mm. En todos los casos estuvo presente el hueso nasal.

Como hallazgos ultrasonográficos 126 (91%) estudios fueron normales y 12 (9%) presentaron algún hallazgo en segundo o tercer trimestre.

De los 138 estudios realizados: 122 (88%) fueron de riesgo bajo, 15 (11%) riesgo para Trisomía 21 y uno (1%) para las trisomías 21,18 y 13.

DISCUSIÓN: La implementación del programa ha sido sumamente dinámica, incorporando nueva tecnología en forma continua con el fin de ofrecer una mayor tasa de detección TD y estar a la vanguardia en tamiz prenatal.

El doble marcador combinado es un estudio complejo que requiere la cuantificación en suero materno de dos biomarcadores y su interpretación en MoM a través de un programa de cálculo (PRISCA®) para posteriormente incorporar dichas mediciones a la TN y a su vez las tres a un programa de cálculo de riesgo en línea (Fetal-Test®), éste último utilizado por al menos cinco diferentes operadores, con diversas forma de codificar los datos de identificación de la paciente. Por este motivo no fue posible hacer coincidir la base de datos del programa bioquímico con la del programa de cálculo de riesgo, por lo que se optó por emplear únicamente la primera y recuperar los datos faltantes directamente de la fuente primaria en archivo clínico de CEPAM.

CONCLUSIONES: En México existen pocos estudios relacionados con estudios de Tamiz prenatal a nivel de medicina privada por la dificultad para el seguimiento de las pacientes y a nivel institucional por la falta de continuidad en el aporte de insumos, y que un buen número de mujeres embarazadas acuden en forma tardía. La muestra de la población empleada no es representativa de la población mexicana pues no corresponde a diferentes regiones del país ni fue elegida al azar, sin embargo en México existen pocos estudios del tema en nuestro país y el estudio del comportamiento de los biomarcadores deberá ser estudiado en diferentes poblaciones para generar un conocimiento universal.

El tamiz del primer trimestre con doble marcador combinado ofrece una gran tasa de detección comparada con el tamiz del segundo trimestre; sin embargo al depender de las mediciones por ultrasonido y de quien las realiza, no es posible lograr uniformidad, con esto la asociación del riesgo es modificada por cada personal médico que realice esta prueba; debido a esto, será posible regresar a la toma de cuádruple marcador, en el cual no depende de medidas realizadas por personal médico o de imagenología.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico prenatal consiste en aplicar diversas estrategias diagnósticas, que permitan determinar en el embarazo temprano, si un feto está afectado por alguna malformación o trastorno genético, para ofrecer el manejo adecuado. En la actualidad existen alternativas para esto, ofreciendo diferencias significativas de acuerdo a la estrategia utilizada y el trimestre en que se realiza la prueba.

El estudio doble marcador combinado del primer trimestre del embarazo ha demostrado una mayor tasa de detección en alteraciones cromosómicas presentando una gran sensibilidad, superando a los marcadores realizados en el segundo trimestre.

No existen reportes que evidencien dichos resultados en nuestra población, por lo que en este estudio se pretende llevar a cabo un análisis de la detección de aneuploidías a base del tamiz en el primer trimestre.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Incidencia de cromosomopatías

Las alteraciones cromosómicas se presentan en uno de cada 160 recién nacidos vivos, y consisten en anomalías en el número o en la estructura de los cromosomas. Se denomina aneuploidía a la pérdida o ganancia de uno o varios cromosomas y se asocia a un elevado porcentaje de pérdida del embarazo, a su vez presentándose de 2 a 3% de los recién nacidos que se ven afectados por alguna anomalía congénita, y 0.5% por alguna alteración cromosómica. Estas últimas corresponden a 20% de las muertes perinatales y son causa importante de discapacidad y morbilidad infantil. ¹

El diagnóstico prenatal es el conjunto de estudios disponibles para conocer la adecuada formación y el correcto desarrollo del feto, permitiendo: a) preparar a los

padres ante el nacimiento (o pérdida potencial del embarazo) de un hijo afectado, b) proveer el mayor cuidado prenatal, ayudar en la decisión del tiempo, forma y lugar para el nacimiento, c) poner en contacto a los padres con los médicos especialistas, d) valorar la posibilidad de tratamiento in útero y e) darle a los padres información adecuada y suficiente acerca de la enfermedad de su hijo.²

En México y en el mundo se ha establecido una frecuencia para síndrome de Down que varía de 1/550 a 1/800 nacidos vivos, constituyendo la aneuploidía más frecuente reportada en humanos, seguida por la trisomía 18 con una frecuencia de 1 en 6 000, y la 13 con frecuencia de 1 en 10 000. La probabilidad de encontrar una anomalía cromosómica en el primer trimestre del embarazo, es mayor que en los recién nacidos vivos, se estima que las cromosomopatías se encuentran hasta en el 50% de los abortos. Esta frecuencia se ha asociado por grupo de edad, presentándose en hijos de mujeres de 15 a 19 años en una relación de 1:2000, con un aumento progresivo en la medida que se incrementa la edad materna, llegando a ser alta en el grupo de edad de 35 a 39 años, con una proporción de 1:240, y significativamente elevada después de los 40 años, donde alcanza una relación de 1:50, siendo en la actualidad un grupo de edad con alta tasa de embarazos, asociado al retraso de la fertilidad por otras prioridades, por tal efecto en la población actual, es de gran importancia realizar tamiz para detección de estas alteraciones cromosómicas en todo grupo de edad ya que mayoría de las trisomías autosómicas, por ejemplo el síndrome de Down o trisomía 21, ocurren como resultado de un fenómeno denominado no disyunción, durante la meiosis materna, que consiste en la falla de la separación de las dos copias de un cromosoma y la posterior segregación a un mismo ovocito, dicha probabilidad de que esto ocurra, se incrementa con la edad materna.^{3,4}

1.2 Tipos de tamiz para cromosomopatías

En 1990 Nicholaides introdujo el método para medir la Traslucencia Nucal (TN) por ultrasonido en el 1er trimestre de edad gestacional para la detección de la trisomía 21. Se ha establecido la TN aumentada, mayor del 95 percentil como un MU de riesgo de anomalías cromosómicas.⁹⁻¹¹ En el año 2001 se encontró que en el 60-70 % de los fetos con trisomía 21 el hueso nasal no es visible mediante ultrasonografía entre las semanas 11.3 y 13.6; y que el examen del mismo puede incrementar la tasa de detección del síndrome Down a más del 95 %.⁵

En los últimos años se han desarrollado técnicas de tamiz prenatal de diversas cromosomopatías, mediante marcadores ecográficos y bioquímicos que, integrados con la edad materna, permiten seleccionar a las mujeres embarazadas de alto riesgo para pruebas diagnósticas más extensas, como ultrasonido estructural, amniocentesis o cariotipo, con tasas de detección real de la alteración y de falsos positivos menores que con los sistemas basados exclusivamente en la edad materna.^{2,6}

La medición de la translucencia nucal en el ultrasonido de primer trimestre, junto con la edad materna, permite identificar a 75% de los fetos con trisomía, con una tasa de falsos positivos de 5%. La edad materna, combinada con la medición de la translucencia nucal en el primer trimestre y acompañada del dúo test (β hCG + PAPP-A) permite identificar a 85-90% de los fetos afectados con las principales aneuploidías.⁷

Para la implementación clínica del tamiz prenatal de cromosomopatías se requiere una infraestructura compleja, que involucra personal entrenado en las técnicas de medición de marcadores ultrasonográficos, equipos de alta resolución, analizadores de marcadores bioquímicos específicos, sistemas computarizados de cálculo del riesgo, dispositivos de control de calidad y sistemas de control de la calidad de los resultados.⁸

1.3 Marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos Incluyen la alfafetoproteína (AFP), la gonadotrofina coriónica humana (HCG) libre, el estriol no conjugado, la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y la inhibina A. Para su elaboración se deben usar equipos y reactivos especialmente diseñados para el tamiz, que realicen las determinaciones de cada marcador en el rango de concentración apropiado. Las muestras deben ser analizadas dentro de las 72 horas siguientes a su extracción, pues las medidas de β -HCG, que es termolábil, son imprecisas si transcurre más tiempo.

En el primer trimestre son de utilidad algunos marcadores que pueden establecer con gran precisión un riesgo para cromosomopatías, mismos que fueron descritos y evaluados en este trabajo de tesis, como lo es la proteína plasmática asociada al embarazo y la fracción beta de HGC, el resto de los marcadores son utilizados como parte del cribado en el segundo y tercer trimestre por lo que no son descritos.

En los fetos con T21 está reducida la concentración en suero materno de la PAPP-A, una proteína ligada al zinc que actúa como enzima, por lo que este es un marcador útil en el primer trimestre de embarazo, con una tasa de detección de 52% y 5% de falsos positivos. Durante el primer trimestre del embarazo, combinar su medición con la de la fracción β -HCG y la edad materna aumenta la sensibilidad de la prueba.⁹

Proteína –A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A)

Es una proteasa para el factor de crecimiento tipo insulina (IGF) proteína de unión. Es sintetizada por el sincitiotrofoblasto. Los niveles disminuídos de de PAPP-A se asocian con el aumento de la proteína de unión IGF, y, en consecuencia, con menores niveles de IGF libre. Los factores de crecimiento similares a la insulina

juegan un papel en la regulación del crecimiento mediante el control de la captación de glucosa y aminoácidos en los trofoblastos cultivados, se cree que desempeñan un papel en el control autocrino y paracrino de la invasión del trofoblasto a la decidua. Por lo tanto, es coherente desde un punto de vista biológico especular que los bajos niveles de PAPP-A pueden estar asociados con las condiciones obstétricas que se han vinculado a la invasión anómala del trofoblasto en el primer trimestre del embarazo (por ejemplo, la preeclampsia, alteraciones del crecimiento fetal).^{9,10}

Un número de estudios han demostrado una relación entre los niveles bajos de PAPP-A medido a las 10 a 14 semanas de gestación y una mayor incidencia de resultados adversos del embarazo, incluyendo preeclampsia, pérdida fetal temprana y tardía, parto prematuro y restricción del crecimiento fetal intrauterino (RCIU). Muchos de los estudios iniciales fueron retrospectivos, con una muestra pequeña y mostraron resultados contradictorios; sin embargo estudios más recientes que involucran un mayor número de pacientes de una población en general han mostrado resultados más consistentes. Sin embargo sin lograr ser estadísticamente representativo para realizar estos marcadores con el fin diagnóstico de estas patologías.^{9,11}

Gonadotropina coriónica humana (hCG)

Como la PAPP-A, la hCG también se sintetiza por sincitiotrofoblastos en la placenta. La función principal de la hCG es el mantenimiento del cuerpo lúteo a principios del embarazo. Niveles bajos de HCG- libre parecen estar asociados con la pérdida fetal temprana. Se ha estudiado que por debajo de la percentila 5 de la normalidad (0.41 MoM) las probabilidades de pérdida fetal antes de las 24 semanas de gestación se incrementó tres veces.⁹

Existe controversia en los niveles que se deben presentar para poder asociar un resultado adverso, por lo que continúan realizándose análisis al respecto.

Aunque los marcadores séricos maternos para aneuploidías no son eficaces cuando se usan solos, se ha analizado que algunos o todos de estos marcadores se pueden combinar con otros marcadores o factores maternos para producir un modelo predictivo útil. Características maternas en conjunto con Doppler de la arteria uterina se han combinado con los marcadores séricos maternos de aneuploidía, intentando aumentar el valor predictivo. Otras características ecográficas placentarias, se han sugerido para ser útil en la predicción de resultados obstétricos adversos en las mujeres con niveles de los marcadores séricos maternos anormales. ¹¹

1.4 Tamiz combinado

Con el objetivo de reducir las tasas de falsos positivos obtenidos y, por ende, la indicación de procedimientos invasivos, se han identificado diversos marcadores ecográficos.

La translucencia nucal (TN), una región sonoluscente situada en la parte posterior de la nuca fetal, que se presenta en los fetos con alteraciones cromosómicas, se incrementa con la edad gestacional. Su medición, junto con la evaluación de su crecimiento en relación con la longitud cefalocaudal fetal, la determinación del riesgo asociado a la edad materna y la observación detallada del feto, permiten seleccionar de forma más objetiva a las gestantes que requieren diagnóstico invasivo. ¹²

En el caso de embarazos gemelares, puede usarse la TN para realizar el cribaje de T21 en algunas gestantes, en las que el tamizaje bioquímico presenta dificultades. Cuando la TN aumenta y es discordante entre gemelos monocoriónicos, puede indicar un riesgo mayor de desarrollo del síndrome de transfusión gemelo a gemelo.

Por otro lado, el incremento de la TN por encima del percentil 95 y la presencia de cromosomas normales se relaciona con anomalías cardíacas congénitas, hernia

diafragmática, otras alteraciones cromosómicas, malformaciones estructurales fetales, riesgo de muerte intrauterina e infecciones perinatales, por lo que se requerirá ecografía de detalle y ecocardiografía del feto.

La combinación de la PAPP-A y la β -HCG en suero materno con la TN, alcanza tasas de detección de T21, en las semanas 11 a 14 de gestación, de 75,8 a 89%, con una tasa de falsos positivos del 5%.^{10,12}

1.5 Tamiz-integrado

La prueba integrada para T21 incluye la edad materna, la medición de la TN y la determinación de PAPP-A en el primer trimestre, y las titulaciones serológicas de AFP, de PAPP-A, de HCG, de estriol no conjugado y de inhibina A en el segundo trimestre, para alcanzar tasas de detección de 94%, con una tasa de 5% de falsos positivos, o de 85%, para una tasa de falsos positivos del 1%, respectivamente. El estudio titulado SUUSS (*Serum Urine and Ultrasound Screening Study*), realizado en el Reino Unido sobre 47 053 embarazadas con feto único, encontró que este es el método de tamiz prenatal de T21 más eficiente, seguro y costo-efectivo.^{2,11}

1.6 De lo general en la detección de cromosopatías al tamiz en la actualidad

Durante la última década, se han logrado avances dramáticos en la detección de síndrome de Down. El tamiz que se realiza con la medición translucencia nuchal (TN) y los niveles en el embarazo la proteína plasmática A (PAPP-A) asociado a los niveles de gonadotropina coriónica humana han sido validados. El estudio de primer y segundo trimestre secuencial integrado o pruebas por etapas, tienen una mayor sensibilidad y menor tasa de falsos positivos cuando se compara con cualquier prueba de detección realizada en el primer o segundo trimestre individualmente.^{3,13}

Las mujeres de hoy tienen más opciones para la detección del síndrome de Down que nunca antes, y las pruebas de detección y los procedimientos de diagnóstico específico siguen evolucionando.

En la actualidad en varios estudios con personal capacitado en materno fetal, realiza estudios de detección en el primer trimestre. Este aumento puede ser asociado al resultado en estudios reciente en donde se indica que el tamiz del primer trimestre tiene una eficacia comparable a la detección en el segundo trimestre, y a su vez cumplen el objetivo de proporcionar a la paciente la posibilidad de un diagnóstico más temprano así como opciones de tratamiento más seguras.

Con la introducción del tamiz en el primer trimestre, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos tiene información específica recomendada para la continua evaluación de calidad para lograr la medición de translucencia nuchal óptima para evaluar el riesgo de síndrome de Down.¹²

A medida que la sensibilidad de las pruebas de detección aumenta y la tasa de falsos positivos disminuyen, se ha disminuido el número total de procedimientos diagnósticos invasivos, en los últimos 5 años, existiendo una reducción del 50% en las pruebas invasivas, a pesar de un aumento en el porcentaje de la edad materna avanzada de 12,5% en 1990 al 21,7% en 2002.^{3,13}

1.7 Utilidad de marcadores bioquímicos en embarazo de alto orden fetal

La incidencia de embarazos triples o incluso superior ha incrementado en los Estados Unidos por varios cientos por ciento desde 1980, principalmente debido a la cada vez mas extensa disponibilidad de terapias de fertilidad.

La incidencia natural de embarazos espontáneos de trillizos es de aproximadamente 1 en 8000 nacimientos; sin embargo, aproximadamente el 95% de los embarazos triples ahora provienen de terapias de infertilidad. En el 2006 en comparación se presentaron 1 en 2000 nacimientos de trillizos.¹⁴

Dado que las mujeres con embarazos triples también tienden a ser mayores comparado con embarazos únicos, las preguntas del cribado prenatal y

procedimientos de diagnóstico se han vuelto más prominente. La mayoría de los marcadores séricos maternos que se utilizan en el tamiz prenatal se asocian con el número de fetos en el útero con los múltiplos de la mediana (MoM), siendo valorado aproximadamente igual al número de fetos, aunque algunos presentan una variación significativa de esos niveles. Como consecuencia, la detección en embarazos de alto orden fetal en suero materno durante el segundo trimestre es complicado.¹⁵

El tamiz del primer trimestre de anomalías cromosómicas con el uso de gonadotropina coriónica humana fracción beta y proteína plasmática asociada al embarazo -A (PAPP-A) y la translucencia nuchal, es ofrecida en la actualidad de forma rutinaria a los pacientes en los Estados Unidos, reemplazando el cribado de segundo trimestre como el principal método de evaluación.

La combinación de marcadores bioquímicos y ultrasonido inicialmente se introdujo principalmente para los embarazos únicos, siendo en los embarazos múltiples de gran utilidad los marcadores ultrasonográficos al ofrecer una evaluación de cada feto individualmente. Sin embargo, la evaluación bioquímica se aplica al embarazo como un todo y no se puede aplicar directamente al feto en particular, ya que no hay forma de diferenciar entre las contribuciones de cada feto al total de la cifra marcada en el suero materno. Varios informes han demostrado que la adición de pruebas bioquímicas para la evaluación de translucencia nuchal en embarazos gemelares conduce a un mejor desempeño de tamizaje, aunque en los gemelos dicigóticos el rendimiento de detección todavía no ofrece la misma tasa de detección que en un embarazo único.^{14,15}

El menor rendimiento del tamiz en embarazo gemelar dicigóticos se debe a que los marcadores bioquímicos es mezcla de la contribución de los 2 fetos. Por ejemplo, para un marcador que es 1 MoM en un embarazo único normal, 2 MoM es un feto afectado en un embarazo único, la combinación en un gemelo normal debe modelar aproximadamente 2 (1 + 1); en un embarazo gemelar con 1 feto afectado, el análisis se verá afectado elevando el riesgo de síndrome de down, convirtiéndose la combinación en 3 (1+ 2).¹⁶

En cualquier caso, los datos muestran que la adición de cribado bioquímico en embarazos gemelares baja la tasa de falsos positivos en comparación con realizar un ultrasonido solo.^{16,17}

Las dificultades que se encuentran con el uso de los marcadores bioquímicos en embarazos gemelares se complica aún más con un mayor número de fetos. Con una lógica similar a la descrita para los gemelos, en embarazos triples la elevación que se deriva de un único feto afectado es probable que se va a enmascarar aún más para que la elevación es de solamente 1,33 (4/3) veces mayor que la de los no afectados.¹⁶

La detección de síndrome de Down con el uso de marcadores ultrasonográficos en embarazos múltiples ha sido establecida durante mucho tiempo. La ventaja de la detección por ultrasonidos es que permite calcular el riesgo en función a cada feto.

En los embarazos gemelares, la adición de medición en suero materno de HCG-libre y PAPP-A con los marcadores ultrasonográficos puede reducir la tasa de falsos positivos en términos relativos por cada embarazo y se ha evaluado que la adición de marcadores bioquímicos también puede ser benéfico en el embarazo triple.¹⁷

1.8 Marcadores bioquímicos para aneuploidías y su asociación con resultados adversos en el embarazo

Los niveles séricos de los marcadores del primer y segundo trimestre en suero materno para aneuploidías, se ha demostrado que se asocia con resultados obstétricos adversos en la ausencia de defectos cromosómicos o del tubo neural.⁹

La probabilidad de un resultado obstétrico adverso aumenta en base a los valores del marcador, entre mas elevado y mayor sea el número de marcadores anormales aumenta el riesgo. Aunque muchas de las asociaciones entre los marcadores séricos maternos para aneuploidías y resultados obstétricos adversos son estadísticamente significativas, la sensibilidad y los valores predictivos

positivos para los resultado individuales son demasiado bajos para que sean clínicamente útiles como pruebas de detección.

Actualmente en los Estados Unidos no hay una práctica aceptada de manera uniforme respecto a riesgo de futuras complicaciones obstétricas. No existen ensayos aleatorios que evalúen cualquier tipo de intervención o tratamiento para pacientes con marcadores séricos anormales, sin embargo continua en estudio su asociación con preeclampsia y parto pretermino principalmente. ¹⁸

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, PREGUNTA DE INVESTIGACION, JUSTIFICACION, OBJETIVOS, HIPOTESIS

2.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es el comportamiento de los marcadores bioquímicos de primer trimestre en una muestra de mujeres mexicanas que realizaron su seguimiento y resolución del embarazo en un solo centro hospitalario?

2.2 Justificación

Es factible y relevante ya que se llevará a cabo a partir de bases de datos pre-existentes y existen pocos reportes en México sobre bio-marcadores en sangre materna.

2.3 Objetivos

Describir la relación de los marcadores bioquímicos de primer trimestre y Trisomías 13,18 y 21

2.4 Hipótesis

El comportamiento de bio-marcadores en suero materno durante el primer trimestre del embarazo en mujeres mexicanas es similar a lo reportado en la literatura.

3. MÉTODO

3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio comparativo, de procedimiento, observacional, retrospectivo y retrolectivo

La información se obtuvo a partir de bases de datos pre-existentes, empleando un Manual Operativo, hoja de recolección de datos y carta de protección a la confidencialidad de datos.

- a) Una base de CEPAM de junio de 2002 a diciembre 2012, tomada de los expedientes clínicos de las mujeres embarazadas que se realizaron por indicación de su médico gineco-obstetra y como parte del cuidado prenatal, marcadores bioquímicos en suero materno de primer y segundo trimestres de la gestación.
- b) Tres bases de datos de recién nacidos del Hospital Ángeles Lomas, localizadas en CEPAM, Jefatura de Neonatología y Labor. Tomadas de los expedientes clínicos de los recién nacidos.
- c) Una base de datos de la Clínica Materno Fetal para la interpretación de riesgo de primer trimestre: Fetal Test.
- d) Tres bases de datos de estudios de cariotipo realizados en la Unidad de Genética.

3.2 Cálculo de la muestra

Por censo

3.3 Criterios de inclusión

Bases de datos pre-existentes de junio de 2002 a diciembre 2012.

3.4 Criterios de exclusión

Seguimiento y resolución del embarazo en otro centro hospitalario.

3.5 Criterios de eliminación

Datos incompletos en alguna de las bases revisadas.

La información se obtuvo a partir de las bases de datos pre-existentes, empleando un manual operativo, hoja de recolección de datos y hoja de Excel. Dicha información fue recabada en su mayoría por el investigador principal, tutor y personal de la Unidad de Genética. En forma mensual se realizaba un consenso entre los diferentes participantes en la recolección de datos y en caso de encontrar datos faltantes se recurrió a las fuentes primarias (expedientes) cuando esto fue posible.

3.6 Variables

a) Independientes

Aneuploidía cromosómica (Trisomía), es la presencia de un complemento cromosómico no múltiplo del número haploide ($n=23$), las más frecuentes son las trisomías en donde en lugar de existir dos cromosomas de un número determinado existen tres, secundario a una no disyunción meiótica (paterna o materna) (2,3).

Otras alteraciones cromosómicas como monosomía del cromosoma X (45,X) o triploidias (69,XXX ó 69XXY ó 69,XYY) se han asociado a alteraciones en los biomarcadores

b) Dependientes

Primer trimestre, marcadores bioquímicos en sangre materna.

- La muestra se toma entre las semanas 10.0 a 13.6 de gestación calculada en orden de preferencia por la exactitud que representa a través de:
 - a) Ultrasonido de primer trimestre
 - b) Fecha de última menstruación (FUM)
- Se cuantifican en ng/mL
- Se emplea el equipo Immulite 1000
- Para el análisis de riesgo se empleó el programa computacional Prisca® 2013, v.5 de Siemens Healthcare Diagnostics, el cual en forma automatizada realiza una regresión logística con las variables incorporadas en forma manual empleando como referencia una base de datos de al menos 300 valores por semana gestacional y lo expresa en múltiplos de la mediana (MoM). En forma aislada los MoM se consideran en un rango normal de 0.5 a 2.0, sin embargo el mismo programa incluye otras variables como la edad y el peso maternos para emitir una probabilidad numérica de riesgo.

PAPP-A

Proteína plasmática asociada al embarazo-A, es una proteasa para la proteína de unión-4 del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF).⁷ Es sintetizada por el sincitiotrofoblasto. Los niveles bajos de PAPP-A se asocian con el aumento de la proteína de unión del IGF y con niveles bajos de IGF libre. Los IGF regulan el crecimiento controlando consumo de glucosa y aminoácidos por las células del trofoblasto en cultivo. Interviene en el control autocrino y paracrino de la invasión del trofoblasto en la decidua. Por lo que los niveles bajos de PAPP-A pueden asociarse con condiciones obstétricas que estén relacionadas con la invasión del trofoblasto en el primer trimestre.⁹

Beta hCG

Subunidad beta de Gonadotropina coriónica humana. Es sintetizada en el sincitiotrofoblasto en la placenta. Su función principal es mantener el cuerpo lúteo al inicio del embarazo. En el embarazo normal los niveles de hCG alcanzan un pico a las 8-10 semanas de gestación y posteriormente disminuyen hasta alcanzar una meseta a las 18-20 semanas.^{7,10}

3.7 Análisis estadístico

A través del programa estadístico JMP-PRO-PLUS, Versión 12, se realizó:

- a) estadística descriptiva,
- b) análisis multivariado y coeficiente de correlación de Spearman (ρ), en donde se analizaron:

Correlación significativa, a partir de una $p = 0.5$

Tendencia a correlación, a partir de $p = 0.3$

Significancia en el análisis multivariado

- c) Con el fin de asociar los niveles de biomarcadores con las variables de interés a partir de la media se dividió la base de datos en dos grupos, los cuales fueron comparados a través el programa Graph Pad Prism Version 4

3.8 Consideraciones éticas

Dado que se trata de un estudio retrolectivo y la fuente de obtención fueron diversas bases de datos, se empleó carta de confidencialidad de datos

4. Resultados

Para primer trimestre se consideró el Doble marcador combinado, esta prueba es compleja debido a que considera la cuantificación de biomarcadores pero además mediciones estructurales fetales, las cuales incorpora un programa de cálculo de riesgo en línea (Fetaltest®) para médicos certificados para realizar dichas mediciones.

Para primer Trimestre, la muestra incluyó 138 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y fue obtenida a partir de diferentes años: 2007 (n=20), 2008 (n=56), 2009 (n=48), 2010 (n=7), 2011(n=4), 2012 (n=2), 2013(n=1). Se consideraron diferentes variables pre y post-prueba.

BASE DE DATOS TOTAL DUO. Estadística descriptiva

VARIABLES PREVIAS A LA PRUEBA:

Número de fetos: Únicamente el 1% correspondieron a embarazos gemelares

Raza: 92 (67%) mujeres fueron hispano-latinas, 21 (15%) semitas, 20 (14%) caucásicas, 4 de otra raza y una no lo especificó.

Peso: La media fue de 60.48 kg (mínimo 45, máximo 108), mediana 59, ds=9.04 , esm=0.78 .

Número de gestas: La media fue de 2.54 (mínimo 1, máximo 9), mediana 2, ds=1.40, esm=0.12

Aborto previo: La media fue de 3.75 (mínimo 0, máximo 5), mediana 0, ds=0.84, esm=0.07

Hijo previo con defecto congénito: Siete pacientes (5%) tenían el antecedente: trisomía 16, triploidía, cardiopatía, coloboma, displasia renal multiquística, inmadurez neurológica, luxación congénita de cadera.

Edad gestacional: Media de 12.5 semanas de gestación (mínimo 10.4, máximo 14.0), mediana 12.5, ds= 0.71, esm=0.06).

Otras condiciones patológicas previas al embarazo: diabetes mellitus en 1 (<1%), hipertensión arterial en 2 (<1%), 6 enfermedad tiroidea (<1%) y 15 pacientes con otras enfermedades como artritis reumatoide, asma, bulimia, cáncer de tiroides, colelitiasis, insuficiencia renal crónica, endometriosis (3),

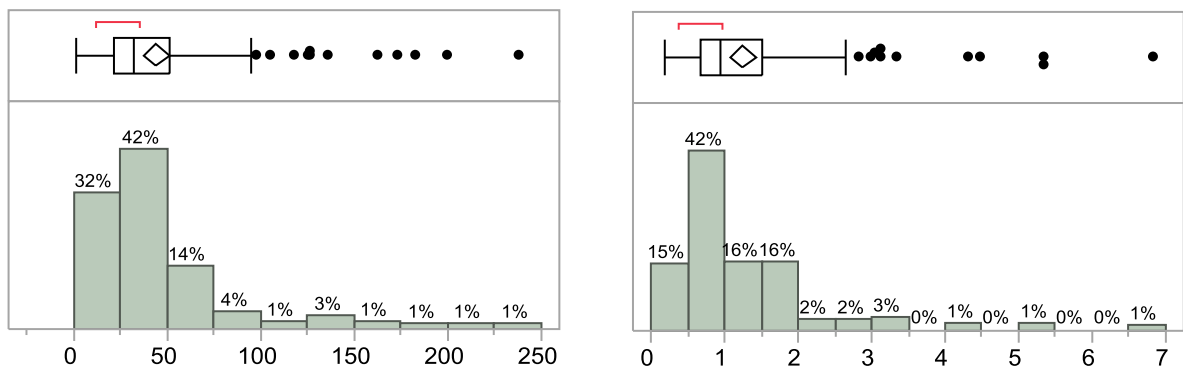
Gaucher Tipo I, epilepsia, portadora de Factor V Leiden, síndrome de Loey-Dieetz, Sjögren, útero didelfo.

Ingesta de medicamentos: 92 (67%) no ingirió medicamentos durante el embarazo, ASA 13 pacientes (9%), 7 levotiroxina (3%), 3 bonadoxina (1%), el resto diversos medicamentos.

Variables prueba (Dependientes):



Valores de biomarcadores:

Beta hCG, valores: media 44.26 ng/mL, mediana 31.65 ng/mL (máximo 239, mínimo 0.71, ds 33.54, esm 3.36). Múltiplos de la mediana (MoM): media 1.25, mediana 0.93 (máximo 6.86, mínimo 0.18, ds=1.03, esm= 0.08).

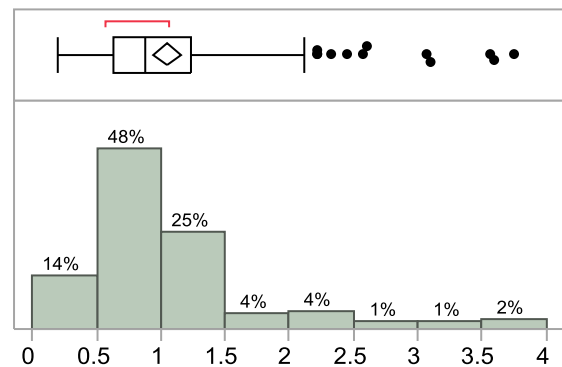
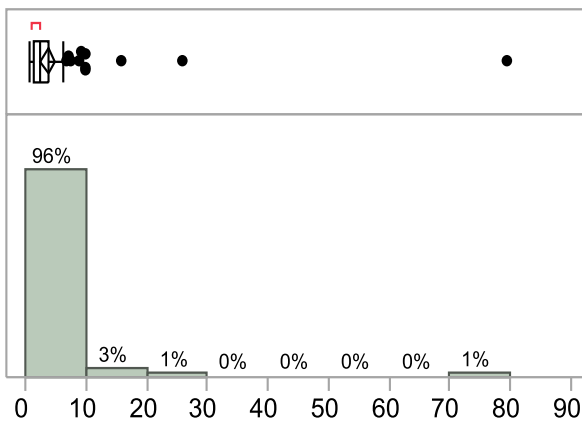


Figuras 1a y 1b. Doble marcador combinado. Valores y Mom beta hCG

Tabla 1. beta hCG-MoM, distribución de variables, n=138



	betahCG-1 				betahCG-2 			
	<0.5	% Tot	1.25 ó <	% Tot	1.26 ó >	% Tot	> 2.00	% Tot
No Pacientes	21	15.21	95	68.84	43	31.16	28	20.28
RN ANL	2	0.11	8	5.8	3	2.17	2	0.11
TN MoM media	0.93		0.92		0.85		0.84	
PAPP-A-MoM media	0.97		1.02		1.11		1.24	
beta-hCG media	0.38		0.75		2.33		1.64	
DUO NL	20	14.49	91	65.94	31	22.46	26	18.84
DUO T21	0	0	3	2.17	12	8.69	2	0.11
DUO T21+18+13	1	0.06	1	0.72	0	0	0	0
DUO T18	0	0	0	0	0	0	0	0

PAPP-A, valores: media 3.5 mUI/mL, mediana 2.13 mUI/mL (máximo 79.7, mínimo 0.41, ds=7.20, esm=0.61). Múltiplos de la mediana (MoM): media 1.05, mediana 0.88 (máximo 3.76, mínimo 0.2, ds=0.67, esm=0.06).

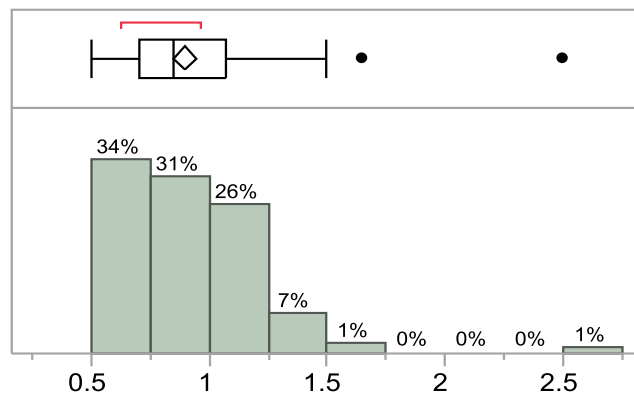
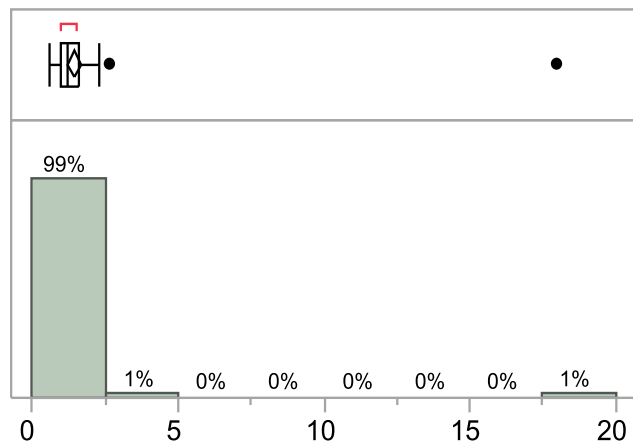


Figuras 2a y 2b. Doble marcador combinado. Valores y Mom PAPP-A

Tabla 2. PAPP-A-MoM, distribución de variables, n=138



	PAPP-A-1 				PAPP-A-2 			
	<0.5	% Tot	1.05 ó <	% Tot	1.06 ó >	% Tot	> 2.00	% Tot
No Pacientes	19	13.76	90	65.22	48	34.78	13	9.42
RN ANL	1	0.06	9	6.52	2	1.45	1	0.06
TN MoM media	0.91		0.91		0.87		0.88	
PAPP-A-MoM media	0.4		0.69		1.71		2.76	
beta-hCG media	1.62		1.22		1.29		1.59	
DUO NL	11	7.97	76	55.07	46	33.33	13	9.42
DUO T21	8	5.79	14	10.14	1	0.72	0	0
DUO T21+18+13	0	0	0	0	1	0.72	0	0
DUO T18	0	0	0	0	0	0	0	0

TN, valores: media 1.43 mm, mediana 1.2 mm (máximo 18, mínimo 0.6, ds 1.48, esm 0.13). Múltiplos de la mediana (MoM): media 0.90, mediana 0.85 (máximo 2.5, mínimo 0.5, ds=0.28, esm=0.02)



Figuras 3a y 3b. Doble marcador combinado. Valores y Mom TN

Tabla 3. TN-MoM, distribución de variables, n=138

	TN-1 				TN-2 			
	<0.5	% Tot	0.90 ó <	% Tot	0.91 ó >	% Tot	> 2.00	% Tot
No Pacientes			77	55.8	61	44.2	1	0.06
RN ANL			6	4.35	56	40.58	0	0
TN MoM media			0.71		1.15		2.5	
PAPP-A-MoM media			1.07		1.02		1.33	
beta-hCG media			1.23		1.27		0.24	
DUO NL			68	49.27	54	39.13	0	0
DUO T21			9	6.52	6	4.35	0	0
DUO T21+18+13			0	0	1	0.72	1	0.06
DUO T18			0	0	0	0	0	0

Hueso nasal, estuvo presente en todos los casos.

Variables post-prueba:

Hallazgos ultrasonográficos: En 126 (91%) pacientes el ultrasonido fue normal, 12 (9%) presentaron algún hallazgo ultrasonográfico en el segundo o tercer trimestre: 5 RCIU, 2 macrosomía, 1 acortamiento de pierna (hemimelia y pie equinovaro), 1 aumento de pliegue nuchal.

Tabaquismo positivo en 27 pacientes (0.19%) y embarazo logrado por reproducción asistida en 8(6%), si bien éstos fueron hallazgos que sólo se reeportaban en algunas pacientes.

Complicaciones del embarazo

Diabetes gestacional en 2 (1%). Preeclampsia en 3 (2%), prematuridad en 4(3%),RCIU en 6(4%), de éstos 2 presentaron también prematuridad.

Alteraciones de placenta, membranas y líquido amniótico.

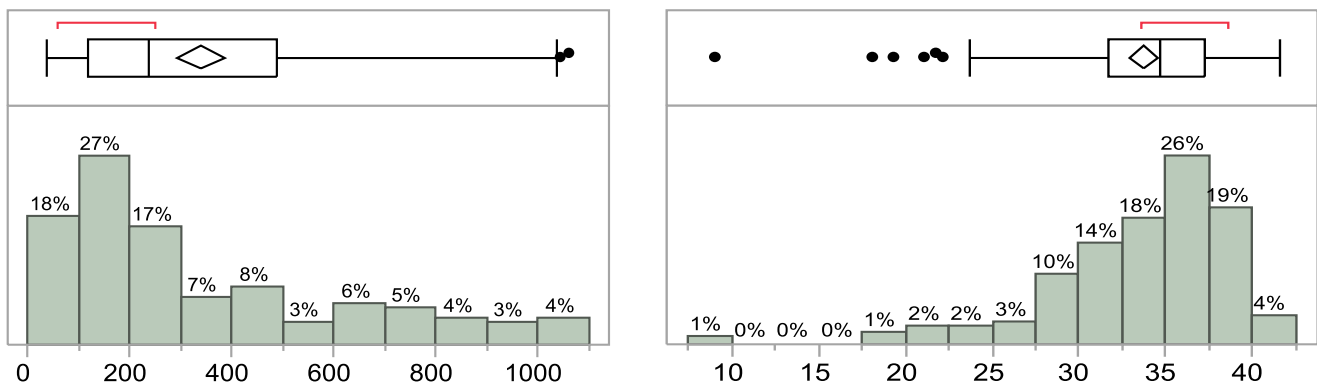
RPM en 6 (4%), alteraciones placentarias en 4 (3%): marginal, previa en 2, tumoración placentaria y desprendimiento. Alteraciones en el volumen de líquido amniótico en 5 (3%): 1 anhidramnios y 4 polihidramnios. En 8(6%) pacientes se realizó cariotipo el cual fue normal.

Once (8%) recién nacidos presentaron alguna alteración: 6 con RCIU (2 prematuros, 4 prematuridad (2 RCIU), 1 macrosómico, 1 hemimelia y 1 hemangiomas hepáticos y malrotación intestinal.

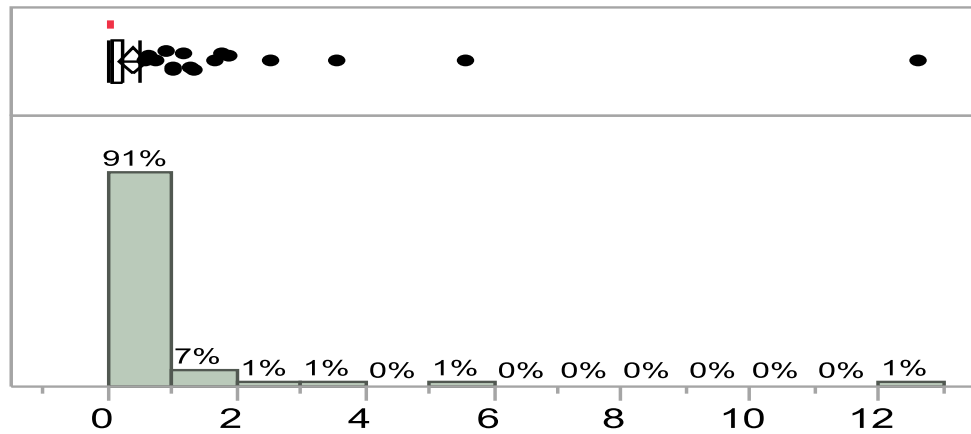
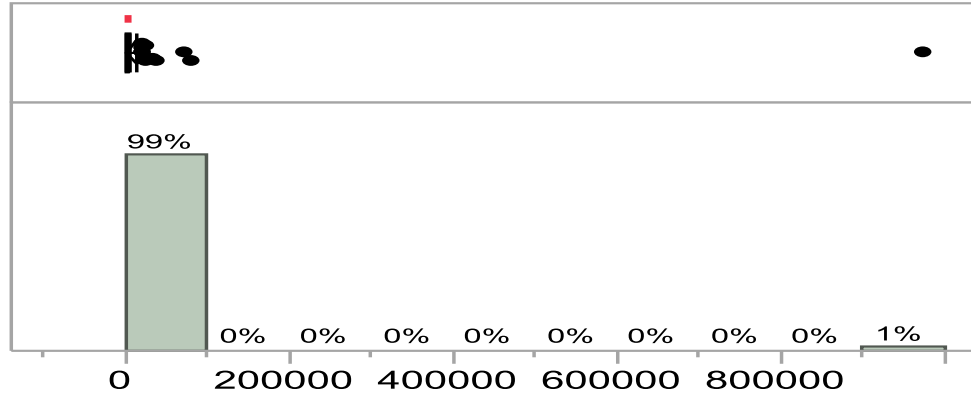
Riesgo para T21.

Pre-prueba: la Media fue de 1 en 338, mediana 1 en 238.5 (máximo 1 en 1,064, mínimo 1 en 38, ds=1 en 282, esm=24). La edad materna equivalente de estos riesgos: la Media fue de 33.8 años, mediana 34.7 años (máximo 41.6, mínimo 9, ds 5.06, esm 0.43)

Post-prueba: la Media fue de 1 en 13,142, mediana 1 en 2,763 (máximo 1 en 978,001, mínimo 1 en 42, ds 1 en 83,460, esm 7,104). Razón de probabilidad (LR): Media 0.39, mediana 0.08, máximo 12.63, mínimo 0, DE 1.25, ES 0.11)



Figuras 4a y 4b. Doble marcador combinado. Riesgo Pre-prueba T21

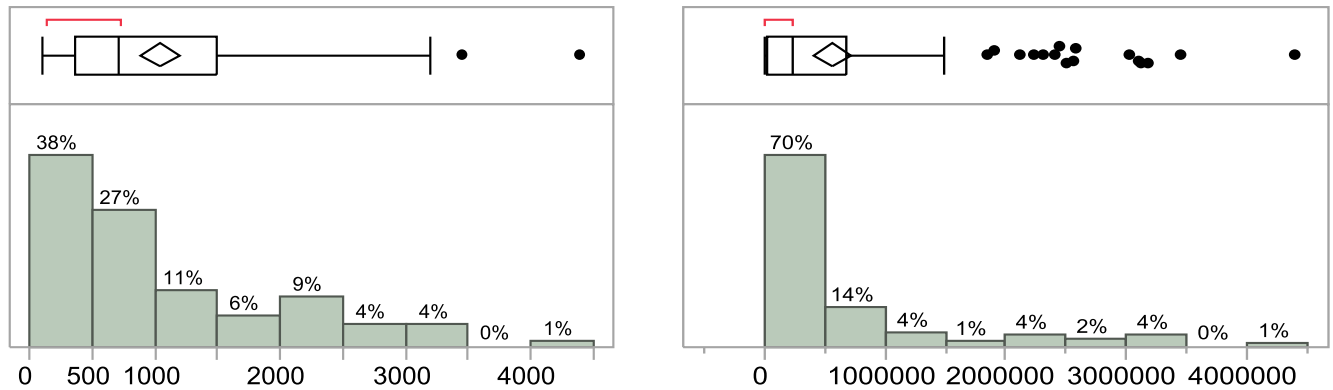


Figuras 5a y 5b. Doble marcador combinado. Riesgo post-prueba T21

Riesgo para T18.

Pre-prueba: la Media fue de 1 en 1,039, mediana 1 en 699 (máximo 1 en 4,406, mínimo 1 en 100, ds=1 en 905, esm=77). La edad materna equivalente de estos riesgos: la Media fue de 33.8 años, mediana 34.7 años (máximo 41.6, mínimo 9, ds= 5.06, esm= 0.43)

Post-prueba: la Media fue de 1 en 556,006, mediana 1 en 218,001 (máximo 1 en 4,405,001, mínimo 1 en 21, ds= 1 en 871,069, esm=74,150). Razón de probabilidad (LR): Media 0.11, mediana 0, máximo 9.18, mínimo 0, ds=0.79, esm=0.07)



Figuras 6a y 6b. Doble marcador combinado. Riesgo Pre-prueba T18

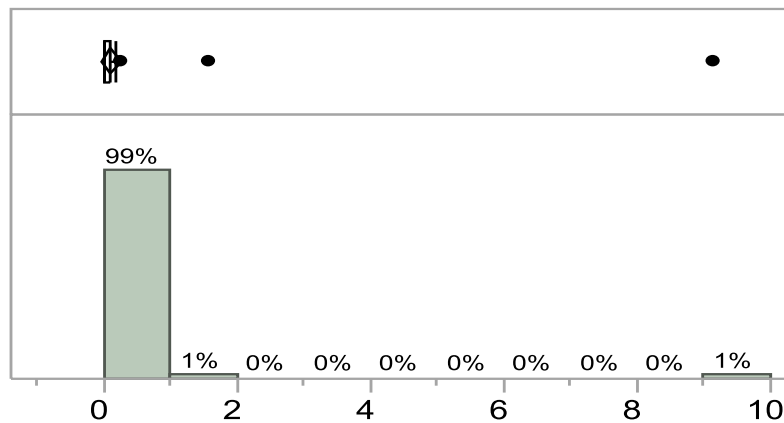
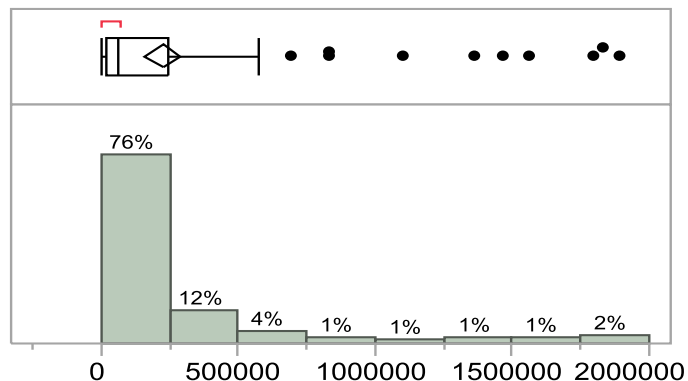
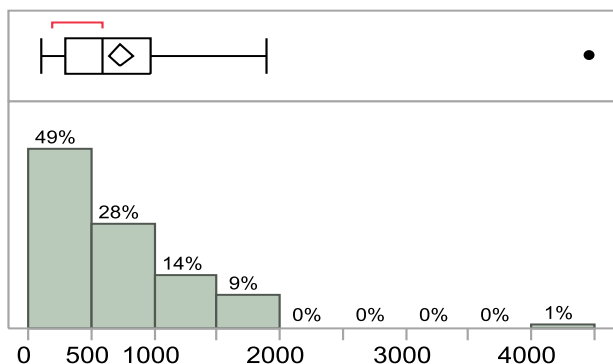


Figura 7. Doble marcador combinado. Riesgo Post-prueba T18

Riesgo para T13+T18.

Pre-prueba: la Media fue de 1 en 725, mediana 1 en 578 (máximo 1 en 4,468, mínimo 1 en 104, ds=1 en 571, esm= 48.62).

Post-prueba: la Media fue de 1 en 222,632, mediana 1 en 63,415 (máximo 1 en 1,897,001, mínimo 1 en 11, ds=1 en 384,858, esm= 32,761). Razón de probabilidad (LR): Media 0.74, mediana 0.01, máximo 75, mínimo 0, ds= 6.60, esm= 0.57.



Figuras 8a y 8b. Doble marcador combinado. Riesgo Pre-prueba T18-T13

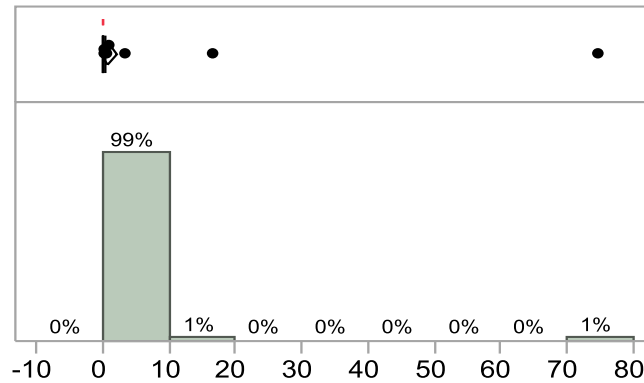


Figura 9. Doble marcador combinado. Riesgo Post-prueba T18-T13

Resultados del Doble marcador combinado

De los 138 estudios realizados: 122 (88%) fueron de riesgo bajo, 15 (11%) riesgo para Trisomía 21 y uno (1%) para las trisomías 21,18 y 13.

BASE DE DATOS TOTAL DUO. Análisis multivariado y coeficiente de correlación de Spearman (ρ)

Descripción de comportamiento de riesgos y probabilidades:

Para el Doble Marcador Combinado se consideró la existencia de correlación a partir de una $\rho = 0.5$ y con tendencia a tenerla a partir de una $\rho = 0.4$, no encontrando correlación ni tendencia positivas. Se encontró correlación negativa entre los siguientes parámetros:

- a) Riesgo previo para T18 y edad correspondiente (0.92)
- b) Riesgo previo para T21 y edad correspondiente (0.91)

Con el fin de ver tendencias, se realizó análisis multivariado entre las diferentes variables, sin encontrar ninguna correlación.

BASE DE DATOS DUO. VALORES MoM ALTOS Y BAJOS. Distribución.

Después, se dividió la base de datos en dos grupos para cada biomarcador y para la TN, tomando como punto de corte el valor de la Media, los resultados se muestran en las Tablas 2 a 4.

5. DISCUSION

El programa de marcadores bioquímicos para detección de riesgo fetal para aneuploidías inició en la Unidad de Genética del Hospital Ángeles Lomas (UGA-HAL) el 30 de junio de 2002 y continúa a la fecha. La implementación del programa ha sido sumamente dinámica, incorporando nueva tecnología en forma continua con el fin de ofrecer una mayor tasa de detección TD y estar a la vanguardia en tamiz prenatal.

El doble marcador combinado es un estudio complejo que requiere la cuantificación en suero materno de dos biomarcadores y su interpretación en MoM a través de un programa de cálculo (PRISCA®) para posteriormente incorporar dichas mediciones a la TN y a su vez las tres a un programa de cálculo de riesgo en línea (Fetal-Test®), éste último utilizado por al menos cinco diferentes operadores, con diversas forma de codificar los datos de identificación de la paciente. Por este motivo no fue posible hacer coincidir la base de datos del programa bioquímico con la del programa de cálculo de riesgo, por lo que se optó por emplear únicamente la primera y recuperar los datos faltantes directamente de la fuente primaria en archivo clínico de CEPAM.

Variables previas a la prueba

La investigación fue realizada en una institución médica privada en Huixquilucan, Estado de México, que recibe mujeres mexicanas de diversas etnias, con una mayoría de mujeres hispano-latinas. El promedio de peso está ligeramente bajo de acuerdo a la edad y el embarazo de segundo trimestre. El número de gestas y

abortos, es lo esperado en la población. La edad gestacional está definida por el rango en el cual se puede realizar el estudio de Doble marcador combinado. El antecedente de hijo con defecto congénito es ligeramente mayor al esperado en la población general. que por tratarse de entidades multifactoriales en su mayoría sería de 1 en 1,000. La triploidía se considera un evento esporádico generalmente asociado a embarazo. La enfermedad tiroidea fue la más frecuente previa al embarazo.

Variables de la prueba (Dependientes)

La medición de biomarcadores se realizó en la UGA-HAL empleando el equipo (Immulite 1000) para la cuantificación de los biomarcadores y la cuantificación fue realizada por el mismo grupo de laboratorio, con entrenamiento y experiencia en el manejo del equipo y la aplicación del instrumento para la recolección de datos (cuestionario).

La medición de la TN se realizó por médico materno fetales, certificados y vigentes en la Clínica Materno Fetal del mismo hospital.

En la mayoría de las pacientes el ultrasonido de primer trimestre fue normal, si bien 12 de ellas presentaron algún hallazgo ultrasonográfico posteriormente en el segundo o tercer trimestre. Las complicaciones del embarazo que representan las variables de interés se presentaron en el 1 al 4% de las pacientes, bien finalmente el 11% de ellos presentó al nacimiento alguna alteración.

Las limitaciones del estudio fueron las siguientes:

- La complejidad y heterogeneidad de las bases de datos de los diferentes servicios
- El hallazgo frecuente de datos incompletos en las bases que implicó la necesidad de recurrir a las fuentes primarias en diversas ocasiones.

El presente estudio aporta conocimientos en relación al comportamiento de los bio-marcadores en el embarazo en población mexicana, si bien el origen étnico es diverso existen pocos estudios de investigación en el tema en nuestro país y enfatiza la necesidad de realizar estos estudios en toda mujer embarazada en nuestra población, no sólo con el objetivo de detectar aneuploidías, sino también por la relación con complicaciones del embarazo que podrían sugerir y favorecer una vigilancia orientada a la prevención de complicaciones por parte del gineco-obstetra tratante.

6. CONCLUSIONES

Los programas de tamizaje de cromosomopatías en el embarazo son una herramienta útil para la identificación de los fetos en riesgo y el adecuado asesoramiento de la gestante. Para su implementación se requiere de personal, equipo y controles de calidad permanentes

En México existen pocos estudios relacionados con estudios de Tamiz prenatal a nivel de medicina privada por la dificultad para el seguimiento de las pacientes y a nivel institucional por la falta de continuidad en el aporte de insumos, cambio frecuente de técnicas dependientes de licitaciones y el que en México aún un buen número de mujeres embarazadas acuden a las instituciones en forma tardía.

La muestra de la población empleada no es representativa de la población mexicana pues no corresponde a diferentes regiones del país ni fue elegida al azar, sin embargo en México existen pocos estudios del tema en nuestro país y el estudio del comportamiento de los biomarcadores deberá ser estudiado en diferentes poblaciones para generar un conocimiento universal.

El tamiz del primer trimestre con doble marcador combinado ofrece una gran tasa de detección comparada con el tamizaje del segundo trimestre; sin embargo no es posible establecer una uniformidad en las mediciones por ultrasonido, ya que es dependiente de quien lo realice y por ende la asociación del riesgo se verá

modificada por cada personal médico que realice esta prueba; debido a esto, es imperativo formar personal altamente capacitado en diagnosticar marcadores ultrasonograficos o de lo contrario será posible que se tenga que regresar a la toma de cuádruple marcador, en donde la tasa de detección es alta y no depende de medidas realizadas por personal médico o de imagenología.

7. REFERENCIAS

1. Frías Vázquez S, Molina Álvarez B, Rodríguez Gómez AJ, Ramos Ángeles S, Sánchez Sandoval SR, Villarroel C. Cromosomas y patología cromosómica. En: Del Castillo Ruiz V, Uranga Hernández RD, Zafra de la Rosa G Editores. Genética clínica 1ª ed. México: El Manual Moderno; 2012, Capítulo 4, p.101-125.
2. Fernández-Hernández L, Domínguez-Castro M, Ibañez-Salvador JC, Grether-González P, AguinagaRíos M. Indicaciones actuales para el diagnóstico prenatal invasivo. Nuevas propuestas basadas en la experiencia del Instituto Nacional de Perinatología. Ginel Obstet Mex 2013;81:454-460
3. Gómez V, Esmer MC, Quezada C, Martínez LE. Estudio citogenético en líquido amniótico: experiencia de 7 años en la facultad de Medicina y Hospital Universitario UANL. Medicina Universitaria 2012; 14 (54): 23-29
4. Jones KL. Recognizable patterns of malformation. Chromosomal abnormality syndromes. En: Jones KL Editores. Smith's recognizable patterns of human malformation 6a ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2006, p. 7-76
5. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol, 2004; 191 (1): 45-67
6. Nicolaides KH, *et al.* Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005; 25 (3): 221-226
7. Wald NJ: First- and second-trimester screening for Down syndrome, integrated testing (SURUSS trials). Health Technol Assess 2003; 7(11): 1-30

8. Wapner RJ, Thom EA, Simpson JL, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18: first trimester maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency screening (BUN) study group. *N Engl J Med* 2003; 349:1405-13.
9. Lorraine Dugoff, First- and Second-Trimester Maternal Serum Markers for Aneuploidy and Adverse Obstetric Outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;115:1052–61
10. Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta-HCG and PAPP-A at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006; 27 (2): 151-5
11. Ball RH, Caughey AB, Malone FD, et al. First and second-trimester evaluation of risk for down syndrome. *Obstet Gynecol* 2007;110: 10-7.
12. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin no. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007;109:217-27
13. Victor YM, Benn P, Campbell W, Bolnick J, Prabulos AM, James F. Down syndrome screening in the United States in 2001, and 2007: a survey of maternal-fetal medicine specialists. JULY 2009 *American Journal of Obstetrics & Gynecology*
14. Krantz DA, Hallahan TW, He K, et al. First-trimester screening in triplets. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:364.e1-5.
15. Chasen ST, Perni SC, Kalish RB, Chervenak FA. First-trimester risk assessment for Trisomies 21 and 18 in twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:374.e1-374.e3

16. Goncé A, Borrell A, Fortuny A, et al. First-trimester screening for trisomy 21 in twin pregnancy: does the addition of biochemistry make an improvement? *Prenat Diagn* 2005;25:1156-61.
17. Cleary-Goldman J, Rebarber A, Krantz D, Hallahan T, Saltzman D. First-trimester screening with nasal bone in twins. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:283.e1-3
18. Van Rijn, van Der Schouw YT, Hagens AM et al: Adverse obstetric outcome in low and high risk pregnancies: predictive value of maternal serum screening. *Obstet Gynecol* 1999; 94:929-34

8. ANEXOS

8.1 Comparación de niveles bioquímicos esperados en primer y segundo trimestres según aneuploidía

	TRISOMIA 21	TRISOMIA 18	TRISOMIA 13	DATN
Biomarcadores 1er T	<ul style="list-style-type: none"> ↑ β hCG ↓ PAPP-A 	Disminución ambas	Inespecífico	Ninguno
Ultrasonido 1er T	<ul style="list-style-type: none"> ↑ TN Hueso nasal ausente 	↑ TN	↑ TN	Anencefalia Craneo-raquisquisis
Biomarcadores 2do T	<ul style="list-style-type: none"> ↓ AFP ↓ uE3 ↑ hCG ↑ Inhibina 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ AFP ↓ uE3 ↓ hCG ↓ Inhibina 	Inespecífico	↑ AFP
Ultrasonido 2do T	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Pliegue nucal Canal A-V Foco ecogénico cardíaco Imagen de doble burbuja Dilatación pielocalicial Acortamiento de fémur 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Cisterna magna Quistes plexos coroides Cardiopatía Mano empuñada Pie en mecedora 	<ul style="list-style-type: none"> Defecto línea media Cardiopatía Alteraciones renales Polidactilia 	Espina bífida

8.2 GLOSARIO DE DEFINICIONES

Biomarcadores (MeSH). Parámetros biológicos medibles y cuantificables (ej. Concentración enzimática específica, concentración hormonal específica, distribución de un fenotipo génico específico en una población, presencia de sustancias biológicas) que sirven como índices para las valoraciones relacionadas con condiciones fisiológicas y de salud, tales como riesgo de enfermedad, enfermedades psiquiátricas, exposición ambiental y sus efectos, diagnóstico de la enfermedad, procesos metabólicos, abuso de sustancias, embarazo, desarrollo de líneas celulares, estudios epidemiológicos, etc.

Tamiz genético o Screening (MeSH). Búsqueda, en una población o en individuos, de personas que posean ciertos genotipos o cariotipos tales que: 1) estén asociados con alguna enfermedad o que predispongan a una enfermedad, 2) puedan ocasionar enfermedad en sus descendientes o 3) produzcan otras variaciones no asociadas con enfermedad. El tamiz genético puede ser dirigido para la identificación de la expresión fenotípica de características genéticas. Incluye tamiz genético prenatal.

Índice de detección (ID). O sensibilidad, que se refiere a la proporción de individuos afectados con resultado de tamiz positivo (suele expresarse en porcentaje).

Índice de Falsos positivo (IFP). O índice de positivos (IP) que se refiere a la proporción de individuos no afectados con resultado positivo del tamiz (suele expresarse en porcentaje).

Línea de Corte o valor de corte. El valor de la prueba que distingue al tamiz de bajo y alto riesgo

Diagnóstico Prenatal. Determinación de la naturaleza de una condición patológica o enfermedad en el embrión pos implantación, feto o mujer embarazada previo al nacimiento.

Tamiz. Es el proceso de investigar una población usando una o más pruebas de detección específicas y definir el valor de corte o crítico para identificar individuos de la población que se encuentren en un riesgo elevado para un padecimiento en particular. El tamiz aplica a una población, el diagnóstico aplica a nivel del paciente individual .

Tamiz genético prenatal. Con múltiples marcadores es un estudio que utiliza la combinación de la edad materna con 2 o más pruebas bioquímicas, con un estudio ultrasonográfico para producir un resultado que indique el riesgo del feto para Síndrome de Down, trisomía 18 y DATN; dicho riesgo es utilizado para ofrecer opciones en el manejo clínico.

Marcador. Es una medida biológica que cuando está presente a un nivel anormal, puede indicar la presencia de enfermedad.

Valor Predictivo Positivo (VPP). Probabilidad de que un individuo con un resultado positivo tenga la enfermedad

Valor Predictivo Negativo (VPN). Probabilidad de que si el resultado es negativo la paciente no tenga la enfermedad

Sensibilidad. Probabilidad de que una medida clasifique correctamente a un enfermo

Especificidad. Probabilidad de que una medida clasifique en forma correcta a una persona no enferma

Verdaderos positivos (VP). Número de individuos con la enfermedad en los que el resultado de la prueba es positivo

Verdaderos negativos (VN). Número de individuo sin la enfermedad en los que el resultado de la prueba es negativo

Falsos positivos (FP). Individuos sin la enfermedad, en los que el resultado de la prueba es positivo

Falsos negativos (FN). Individuos enfermos, en los que el resultado de la prueba es negativo.

NIPT: Prueba prenatal no invasiva, por sus siglas en inglés.

ccfDNA: DNA fetal libre

8.3 MARCADORES BIOQUIMICOS EN SANGRE MATERNA. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

C. Dora Gilda Mayén Molina, con Registro Federal de Contribuyentes número MAMD-581001-GF3, con domicilio en Avenida Vialidad de la Barranca s/n, Col. Valle de las Palmas, Huixquilucan, estado de México, código postal 52763; me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la revisión de los expedientes clínicos del Centro Especializado para la Reproducción de la Mujer (CEPAM) ubicado en el segundo piso del mismo hospital; así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento, se estará acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal y sus correlativas en las entidades federativas, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

Vo.Bo.

Dra. Dora Gilda Mayén Molina
Investigador Responsable

Dr. Samuel Karchmer Krivitsky
Director CEPAM, H. A. Lomas

8.4 MANUAL OPERATIVO PARA RECOLECCION DE DATOS. DETECCION DE COMPLICACIONES DEL EMBARAZO A TRAVÉS DE LA CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN SUERO MATERNO.

M. EN C. DORA GILDA MAYÉN MOLINA

LA BASE DE DATOS CONTIENE TRES APARTADOS:

1. GENETICA_BIOQUIMICA

(DATOS OBTENIDOS DE SOLICITUD Y BASE DE DATOS DE GENETICA)(AZUL)

FOLIO

FECHA NAC

CODIGO

APELLIDOS

NOMBRE

TABAQ

FIVT

DM

ANNT21

MEDICION TN

MOM TN

ECC

US

HUESO NASAL

2. MATERNO FETAL

(DATOS OBTENIDOS DE CARPETAS DE MATERNO FETAL)(VERDE)

FECHA US: FECHA DE ESTUDIO (DD/MM/AA)

LCC: LONGITUD CRÁNEO-CAUDA

EG US: EDAD GESTACIONAL POR ULTRASONIDO

TN (mm): TRANSLUCENCIA NUCAL EN MILÍMETROS

TN (MEDIANA): TRANSLUCENCIA NUCAL MEDIANA

TN (MOM): TRANSLUCENCIA NUCAL MÚLTIPLOS DE LA MEDIANA

T21: RIESGO COMBINADO T21 **(SI ES 1 EN 250, ANOTAR SOLO 250)**

T18: RIESGO COMBINADO T18

T18-2: RIESGO T18-13 CONJUNTAMENTE

R PREV: RIESGO PREVIO

RAZON PROB: RAZON DE PROBABILIDAD

RIESGO POST: RIESGO POSTERIOR
RESULT: RESULTADO

3. EVOLUCION Y RESOLUCION DEL EMBARAZO

(DATOS DE CEPAM, LIBRETA CUNERO, ARCHIVO CLÍNICO,
CITOGÉNÉTICA) (ROSA)

RESULT_US: RESULTADO DE ULTRASONIDO

(1 NORMAL, 2 ANORMAL)

CARIOTIPO: RESULTADO CARIOTIPO

(1 NORMAL, 2 ANORMAL)

ENF MAT PRE: ENFERMEDAD MATERNA PREVIA AL EMBARAZO

ENF MAT POST: ENFERMEDAD MATERNA DURANTE EL EMBARAZO

INGESTA MED: INGESTA MEDICAMENTOS

HIJO PRE DEFECT: HIJO PREVIO CON DEFECTO CONGENITO

ANTE ABORTO: ANTECEDENTE DE ABORTO

RN: RECIÉN NACIDO

(1. SANO, 2. AFECTADO)

CODIGOS GENERALES DE LA BASE DE DATOS:

1. SI Ó NORMAL

2. NO Ó ANORMAL

9. SE DESCONOCE

CUANDO NO CONTESTA, SE DEJA ESPACIO EN BLANCO.

DATOS IMPORTANTES:

LOS PUNTOS DE CORTE PARA EL DOBLE MARCADOR COMBINADO, SON
LOS SIGUIENTES:

RIESGO COMBINADO T21

1 EN 250

RIESGO COMBINADO T18

1 EN 100

RIESGO T18-13 CONJUNTAMENTE

1 EN 1,241

Para la obtención de este resultado se ha usado el software FETAL TEST
(<http://www.fetaltest.com>) que basa sus cálculos en algoritmos uni-bi- o
multivariados del modelo Gausiano del Log. Del Múltiplo de la Mediana

Copyright 2006-2007 Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y



MARCADORES BIOQUÍMICOS

PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRES DEL EMBARAZO

Indicar con (X) el estudio que solicita:

CÓDIGO

- GEN-100034** () **Cuantificación PAPP-A y BETA hCG**
 (semanas 10.0 a 13.6)
- GEN-100022** () **Triple Marcador (AFP, uE3, hCG)**
 (semanas 15.0 a 20.6)
- GEN-100009** () **Cuádruple Marcador (AFP, uE3, hCG, Inhibina-A)**
 (semanas 15.0 a 20.6)

Fecha de la toma: _____ / _____ / _____
 DÍA MES AÑO

Nombre:

Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)

Fecha de nacimiento: _____ / _____ / _____
 DÍA MES AÑO

Teléfono: _____

Fecha de última menstruación (FUM): _____ / _____ / _____
 DÍA MES AÑO

Edad gestacional (FUM): _____

No. de gestaciones (incluyendo la actual): _____

Partos _____ Cesárea _____ Abortos _____

Gestación múltiple: SI NO Fertilización *in Vitro*: SI NO

Peso actual: _____ Kg. Tabaquismo: SI NO

Diabetes mellitus: SI NO

Raza: Caucásica Oriental Africana

Hijo previo con Síndrome de Down: _____
Otra alteración: _____

Médico solicitante: _____ Tel/Fax: _____
correo electrónico: _____

Indispensable contar con la edad gestacional calculada por FUM ó por ultrasonido (USG)

La interpretación del resultado requiere correlación clínica del médico tratante

PARA SER LLENADO POR EL MÉDICO

Fecha de ultrasonido: _____ / _____ / _____
DIA MES AÑO

Edad gestacional: _____

Longitud cráneo-cauda (LCC): _____ mm

Diámetro bi-parietal (DBP): _____ mm

Translucencia nucal (TN): _____ mm

Septo nasal: () Ausente () Presente

Médico que realizó el ultrasonido: _____



8.5 HOJAS DE EXCEL RECOLECCIÓN DE DATOS DOBLE MARCADOR COMBINADO. Tamiz bioquímico de primer y segundo trimestres del embarazo y su asociación con complicaciones.

A	B	C	D	
EXP CEPAM	No_HAL	AÑO	FETOS	
E	F	G	H	
RAZA	PESO	GESTA	ABORTO	
I	J	K	L	
HUJO PREV ALT	ESPECIF-1	EDAD_GEST	CONC-PRE	
M	N	O	P	Q
DIABETES	HAS	ENF TIROIDEA	OTRAS	ESPECIF-2
R	S	T	U	V
MEDIC_1	MEDIC_2	MEDIC_3	DX USG	ESPECIF-3
W	X	Y	Z	AA
DIAB GEST	PREECLAMPSIA	PRETERMINO	RCIU	MTE FETAL
AB	AC	AD	AE	AF
OTROS	CONC POST-1	RPM	PLACENTA	LIQ_AMNIOTICO
AG	AH	AI	AJ	AK
CONC POST-2	CARIOTIPO	ESPECIF-4	RN	ESPECIF-5
AL	AM	AN	AO	AP
BETA_VALOR	BETA_MOM	PAPP_VALOR	PAPP_MOM	TN_VALOR
AQ	AR	AS	AT	AU
TN_MOM	HUESO NASAL	RIESGO PREV T21	EDAD RIESGO PRE	RIESGO_POST_T21
AV	AW	AX	AY	AZ
RAZON DE PROB T21	RIESGO PREV T18	RIESGO POST T18	RAZON DE PROB T18	RIESGO PREV T13+18
BA	BB	BC		
RIESGO POST T13+18	RAZON DE PROB T13+18	RESULTADO		

