

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

**Tamiz de segundo trimestre para cromosomopatías: experiencia en un
hospital privado**

TESIS
Para obtener el Título de Especialización en:
Ginecología y Obstetricia

PRESENTA
Dra. Florencia Covarrubias Haiek

ASESOR
Dra. Dora Gilda Mayén Molina

Julio 2015

Huixquilucan, Estado de México



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.

Agradecimientos y dedicatorias

Índice general

Resumen	4
Abstract	4
Introducción	5
Tamiz para cromosomopatías en el cuidado prenatal	6
Tabla 1. Riesgo de ocurrencia de síndrome de Down de acuerdo a edad materna.....	9
Tabla 2. Hallazgos esperados de marcadores séricos y ultrasonográficos en primer y segundo trimestre de acuerdo a patología fetal.....	11
Planteamiento del problema.	14
Métodos.	14
Diseño del estudio	14
Análisis estadístico	17
Consideraciones éticas	17
Resultados	17
Figura 2. Distribución de estudios de CM en un periodo de cinco años en CEPAM	18
Figura 3	20
3a y 3b. Distribución de valores y MoM de AFP	20
Figura 4a y 4b. Distribución de valores y MoM de uE3.....	20
Figura 5a y 5b. Distribución de valores y MoM de hCG	21
Figura 6a y 6b. Distribución de valores y MoM de Inhibina	21
Figura 7a y 7b. Riesgo Pre-prueba para T21, por edad materna.....	22
Figura 8a y 8b. Riesgo Post-prueba para T21, de acuerdo a Resultado de CM.....	22
Figura 9. Riesgo Post-prueba para DATN, por resultado de CM.....	23
Tabla 3. Resultados de CMS	23
Figura 10. Riesgo Post-prueba para DATN, por resultado de CM	24
Tabla 4. AFP-MoM.....	26
Tabla 5. hCG-MoM	26
Tabla 6. uE3-MoM	27
Tabla 7. Inhibina	27
Discusión	28
Conclusiones	28
Referencias	29
Anexos.	32
1. Glosario de definiciones	32
2. Hoja de Excel de recolección de datos	34
3. Carta de confidencialidad	35
4. Manual operativo para recolección de datos	36
5. Hoja de recolección de datos para tamiz	38

Resumen

Se conoce como tamiz prenatal a la aplicación de una prueba de detección en una población específica para identificar los individuos con riesgo incrementado para desarrollar cierta patología en particular. Antes las mujeres embarazadas se sometían a procedimientos diagnósticos invasivos que ponían en riesgo la salud fetal y materna. Todas las mujeres tienen cierto riesgo de presentar un feto con alteraciones cromosómicas, y es nuestro deber informar de este riesgo a la paciente, así como de las opciones de tamiz prenatal para detectar pacientes con riesgo incrementado. Este grupo de mujeres que presenten un tamiz alterado, se les ofrece la posibilidad de ser sometidas a una prueba diagnóstica, que confirmará la sospecha de la patología. Es importante aclarar a la paciente que el tamiz no es una prueba diagnóstica, sólo nos habla de un riesgo incrementado o disminuido.

El tamiz de segundo trimestre debe realizarse entre la semana 15 y 21 de embarazo y evalúa marcadores séricos que permiten identificar pacientes con riesgo de presentar trisomías 13, 18 y 21, así como defectos del tubo neural.

Abstract

Prenatal screening is made to a specific population in order to identify patients with an increased risk to have certain disease. In the past, pregnant women went through invasive procedures which presented a risk for the fetal and maternal health. Every woman has a certain risk for chromosomal abnormalities, it is our obligation to inform our patients about this risk, and the different choices available for this purpose. When a patient has an increased risk for chromosomal abnormalities, she should be offered a confirmatory and diagnostic test. It is of vital importance to make sure patients understand these seric markers are not a diagnostic test, but only represent an increment or decreased risk for certain pathologies.

Second trimester seric screening should be taken when the pregnancy is 15 to 21 weeks, and evaluates the risk for trisomy 13, 18 and 21, and also neural tubal defects.

Introducción

El síndrome de Down es la alteración cromosómica más común en los humanos, así como la primer causa de retraso mental en recién nacidos.⁽¹⁾⁽²⁾ Con una incidencia de 1 por cada 770 nacidos vivos. Hasta 80% de los fetos con trisomía 18 o 13 y 50% de fetos con trisomía 21 presentan muerte fetal entre la semana 12 y 40 de embarazo.⁽⁵⁾

La introducción del diagnóstico prenatal ha modificado radicalmente los cuidados y manejo del embarazo. Actualmente somos testigos del desarrollo científico y técnico del conocimiento humano.⁽¹⁹⁾ El ultrasonido que se realiza entre la semana 18 y 20 de embarazo no detecta hallazgos patológicos hasta en el 50% de los fetos con síndrome de Down.⁽⁵⁾

Se conoce como tamiz al proceso de aplicar cierta prueba de detección a una población específica para identificar a los individuos que presenten un riesgo elevado para desarrollar una patología en particular. Ante toda prueba de tamiz debe existir una prueba diagnóstica confirmatoria para definir si aquellos individuos que resultaron con tamiz positivo realmente padecen la enfermedad.⁽⁴⁾

Para las pruebas de tamiz se establecen ciertos puntos de corte, siendo un tamiz positivo cuando el padecimiento estudiado se encuentra por encima de este valor. Se expresa el resultado como un riesgo o probabilidad de presentar la patología en el feto.⁽⁴⁾

Antes las mujeres embarazadas se sometían a procedimientos diagnósticos invasivos como la biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis para detectar estas alteraciones. Existe cierto riesgo de pérdida fetal en estos procedimientos invasivos.⁽¹⁾ Sin embargo debemos informar a las pacientes que todas las mujeres embarazadas tienen cierto riesgo de tener un feto con trisomía 21, 18 o 13.⁽⁵⁾

Tamiz para cromosomopatías en el cuidado prenatal

La evaluación de la salud fetal y el tamiz para cromosomopatías se ha convertido en una parte importante del cuidado prenatal. Originalmente la práctica del cuidado prenatal se desarrolló como estrategia de protección hacia la salud materna. ⁽³⁾

Posteriormente surgió el propósito de evaluar la salud y desarrollo del feto dentro de los cuidados prenatales. En las últimas décadas la medicina perinatal ha presentado importantes avances en el conocimiento del desarrollo fetal así como en la aplicación de estos conocimientos para el mejor entendimiento del embarazo, tomando en consideración tanto a la madre como al feto. ⁽³⁾

Estos avances nos permiten el acceso a la salud fetal de manera directa e indirecta, como ejemplo, la aplicación comercial del análisis del ADN con lo que se permite el diagnóstico de alteraciones genéticas antes del nacimiento. ⁽³⁾

El ultrasonido ha revolucionado el campo de la obstetricia permitiendo la obtención de imágenes fetales detalladas durante todo el embarazo. Permitiendo el diagnóstico y tratamiento individualizado para el feto. ⁽³⁾

Las anomalías congénitas son una patología de presentación frecuente en los humanos. Se estima que más de la mitad de los abortos espontáneos de primer trimestre y del 6 al 12 % de las muertes fetales son secundarias a alguna alteración cromosómica. Aproximadamente el 3% de los nacimientos vivos presenta alguna complicación secundaria a alguna malformación congénita mayor o alteración genética. Hasta el 50% de estas alteraciones pueden detectarse en el periodo prenatal. ⁽³⁾

La causa más común de defectos estructurales al nacimiento es multifactorial o poligénica, presentándose hasta en un 65-80% de los casos, en los cuales se combinan factores genéticos con factores maternos y ambientales entre otros. Estas alteraciones no siguen los principios de la herencia clásica Mendeliana, ocurriendo de manera esporádica, sin antecedentes familiares en la mayoría de los casos. ⁽³⁾

Entre 10 y 25% de los defectos congénitos siguen un patrón de herencia clásica, incluyendo patologías autosómicas dominantes o recesivas, ligadas al

cromosoma X, o herencia mitocondrial. Dentro de este grupo se incluyen patologías secundarias a la delección o duplicación de cromosomas, como ejemplo, el síndrome de Down o trisomía 21. ⁽³⁾

Menos del 10% de los defectos congénitos son secundarios a factores ambientales, dentro de los que se incluyen los defectos relacionados a patologías como Diabetes Mellitus, uso de alcohol en la madre, administración de medicamentos durante el embarazo, infecciones maternas, entre otros. A pesar de causar el menor porcentaje de defectos, su importancia radica en la posibilidad de prevenir la exposición a estos agentes, permitiendo el desarrollo de un feto sano. ⁽³⁾

El diagnóstico prenatal se ha convertido en una herramienta accesible para identificar el riesgo de una paciente de tener un feto con anomalías congénitas. Para iniciar esta detección se utilizan diferentes herramientas entre las que se incluyen los antecedentes familiares, la toma de marcadores séricos en suero materno y el ultrasonido. ⁽³⁾

Al inicio de los cuidados prenatales se deben obtener los antecedentes en familiares de primer, segundo y tercer grado. Se debe prestar especial atención a la historia de patologías genéticas, pérdida gestacional recurrente, anomalías congénitas, retraso en el desarrollo, muerte fetal y otros resultados perinatales adversos. ⁽³⁾

Se interrogan de manera directa e intencionada la edad de los padres. La edad materna avanzada es ampliamente conocida como factor de riesgo para aneuploidías, principalmente trisomías. Esta asociación fue reconocida desde los años 1900 aproximadamente. ⁽³⁾

En contraste, no se ha demostrado que la edad paterna mayor a 45 años, se relacione con un incremento en el riesgo de aneuploidías, pero si con la presentación de patologías estructurales como cardiopatías congénitas, fístula traqueoesofágica, alteraciones músculo-esqueléticas, displasias ósea entre otras. ⁽³⁾

El tamiz para defectos congénitos se debe ofrecer a todas las mujeres embarazadas. Se combinan dos herramientas que consisten en el ultrasonido y el análisis de marcadores específicos en suero materno. ⁽³⁾

Antecedentes históricos

En 1970 se realizaba amniocentesis a todas las mujeres embarazadas mayores de 35 años durante el segundo trimestre de embarazo. Sin embargo, el 70% de los casos de síndrome de Down se presentaba en mujeres de edad más joven a quienes no se les ofrecía el tamiz de cromosomopatías. ⁽²⁾ En 1980 el tamiz con alfafetoproteína (AFP) en suero materno se recomendaba como parte de los cuidados prenatales a partir de 1985 de acuerdo al American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). La asociación del síndrome de Down con niveles bajos de AFP fue el inicio del estudio de diferentes marcadores séricos y urinarios para detectar trisomía 21. ⁽³⁾

En 1990 Nicolaides y colaboradores introducen la aplicación del doble marcador como estudio de tamiz de primer trimestre, combinando la medición de la translucencia nucal por ultrasonido con la medición de AFP y fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana. ⁽¹⁾

Desde 1986 hasta 1995 se incluyeron otros marcadores para formar diferentes pruebas de tamiz, cada marcador sérico incrementa las tasas de detección para síndrome de Down: ⁽³⁾

- Doble marcador: Alfafetoproteína y subunidad beta de gonadotropina coriónica humana
- Triple marcador: Alfafetoproteína, subunidad beta de gonadotropina coriónica humana y estriol no conjugado (uE3)
- Cuádruple marcador: Alfafetoproteína, subunidad beta de gonadotropina coriónica humana, estriol no conjugado e inhibina

⁽³⁾

El objetivo inicial de los marcadores séricos era la aplicación en el segundo trimestre. Sin embargo se incluyeron marcadores utilizados exclusivamente en primer trimestre; dentro de los más estudiados se encuentran la fracción beta de gonadotropina coriónica humana (β -hCG) libre y total, la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), sin embargo no se puede detectar en primer trimestre defectos abiertos de tubo neural (DATN).

⁽⁴⁾

La edad materna, como herramienta de detección para síndrome de Down tiene una tasa de detección del 30% y es menos efectiva que las

pruebas que se utilizan en la actualidad con la combinación de marcadores séricos y ultrasonido. ⁽³⁾

En México, las guías de práctica clínica establecen recomiendan que todas las mujeres, independientemente de su edad, deben tener acceso a una prueba de tamiz neonatal por el riesgo que tiene toda mujer de tener un embrión o feto afectado. ⁽⁴⁾

Tamiz de segundo trimestre para detección de cromosopatías y defectos de tubo neural

Las alteraciones cromosómicas afectan aproximadamente 1 de cada 500 nacidos vivos. El análisis cromosómico tiene una alta tasa de detección para alteraciones cromosómicas antes del nacimiento, con procedimientos como la biopsia de vellosidades coriónicas en el primer trimestre del embarazo o la amniocentesis en el segundo y tercer trimestres. Sin embargo, estos procedimientos son invasivos y caros, además de exponer al embarazo a cierto riesgo. Para disminuir estas complicaciones se han desarrollado diferentes estrategias para identificar la población que se encuentra en riesgo de presentar un feto con alteraciones cromosómicas, y que representa el grupo con mayor beneficio al ser sometido a estas pruebas de tamiz. ⁽³⁾

En México la incidencia de Síndrome de Down es de 1 de cada 767 nacidos vivos, y la prevalencia de defectos de tubo neural es de 16.42 para anencefalia, 8.94 para espina bífida y 3.12 para encefalocele por cada 10,000 nacidos vivos. ⁽⁴⁾

El riesgo de ocurrencia del síndrome de Down incrementa con la edad, como se muestra en la siguiente tabla: ⁽⁴⁾

Edad materna (años)	Riesgo de ocurrencia
15 a 19	1:1413
20 a 24	1:1670
25 a 29	1:1275
30 a 34	1:658
35 a 39	1:208
40 a 44	1:69
45 o más	1:29

Tabla 1. Riesgo de ocurrencia de síndrome de Down de acuerdo a edad materna

Métodos disponibles

La importancia de estos métodos es la tasa de detección que presentan, junto con el porcentaje de falsos positivos.

- Marcadores séricos maternos: puede realizarse en el primer y/o segundo trimestre de embarazo y puede, o no combinarse con ultrasonido ⁽⁵⁾
- Ultrasonido: en el primer trimestre se realiza la medición de translucencia nuchal y otros marcadores sonográficos en el primer y segundo trimestre de embarazo.

Marcadores séricos

La toma de marcadores séricos se realiza entre la semana 15 y 21 de embarazo, se miden niveles de AFP, uE3 y hCG en el triple marcador o cuádruple marcador cuando además se miden los niveles de inhibina. Esta opción se utiliza para pacientes que inician los cuidados prenatales después de la semana 14. ⁽³⁾ Actualmente se recomienda el cuádruple marcador sobre el triple. Además de que se reconoce que el tamiz de segundo trimestre se utiliza con mayor frecuencia que el de primer trimestre. ⁽⁶⁾

El triple marcador cuenta con una tasa de detección del 70% y 7.2% de falsos positivos, en cambio el cuádruple marcador tiene una tasa de detección del 77% y 5.2% de falsos positivos. ⁽⁵⁾

El tamiz de segundo trimestre ofrece una mejor tasa de detección al utilizar el cuádruple marcador, el cual debe realizarse entre la semana 16 a 18, pudiéndose realizar hasta la semana 20.6, sin embargo, en caso de requerir una amniocentesis, se prefiere que el método de tamiz se realice antes de la semana 20. ⁽⁴⁾

El tamiz en suero materno para la detección de DATN se basan en la medición de AFP, la cual se encuentra elevada en el suero de las madre cuyo feto se encuentra afectado. Se pueden identificar hasta 75.90% de los fetos afectados por éste método, así como el 85% de los defectos de pared abdominal. ⁽⁴⁾

Las mujeres que se han realizado el tamiz de primer trimestre deben tener acceso a una medición de AFP en suero materno entre la semana 16 a

18 de embarazo preferentemente, o directamente con un ultrasonido detallado en el segundo trimestre. ⁽⁴⁾

Los defectos de tubo neural son anomalías estructurales del sistema nervioso en los que existe un defecto en el cierre del tubo neural, patología conocida como espina bífida. En otros casos el cerebro y cráneo no se desarrollan de manera normal presentándose anencefalia. ⁽²⁾ Estas alteraciones se presentan en 1 ó dos de cada mil embarazos y se pueden detectar en el periodo prenatal a través de ultrasonido y marcadores en suero materno. ⁽²⁾

	TRISOMIA 21	TRISOMIA 18	TRISOMIA 13	DATN
Biomarcadores	↑ β hCG	Disminución	Inespecífico	Ninguno
1er T	↓ PAPP-A	ambas		
Ultrasonido	↑ TN	↑ TN	↑ TN	Anencefalia
1er T	Hueso nasal ausente			
Biomarcadores	↓ AFP	↓ AFP	Inespecífico	↑ AFP
2do T	↓ uE3	↓ uE3		
	↑ hCG	↓ hCG		
	↑ Inhibina	↓ Inhibina		
Ultrasonido	- Pliegue nucal	-Cisterna magna	-Defecto línea media	-Espina bífida
2do T	-Canal A-V	-Quistes plexos coroides	-Cardiopatía	
	-Foco ecogénico cardíaco	-Cardiopatía	-Alteraciones renales	
	-Imagen de doble burbuja	-Mano empuñada	Polidactilia	
	-Dilatación pielocalicial - Acortamiento de fémur	-Pie en mecedora		

Tabla 2. Hallazgos esperados de marcadores séricos y ultrasonográficos en primer y segundo trimestre de acuerdo a patología fetal

AFP

Alfafetoproteína, es una glucoproteína oncofetal que se produce en el segundo mes del embarazo por el saco vitelino y en el tercer trimestre por el hígado y tracto gastrointestinal fetales. ^(7, 8) El AFP se excreta en la orina fetal y es transportada al suero materno a través de la placenta o a través de difusión a través de las membranas fetales ⁽⁹⁾. Los niveles de AFP se elevan –en presencia de un feto estructuralmente sano- por disrupción de la barrera fetoplacentaria ^(10,11), daño vascular de la placenta, sangrado materno o fetal ^(12,13) o isquemia feto-placentaria ^(14,15); esto mismo puede elevar el AFP materna.

Los niveles de alfafetoproteína se encuentran incrementados en los defectos de tubo neural, ya que en el feto este marcador se encuentra a grandes concentraciones en sangre y líquido cefalorraquídeo, al no existir un cierre completo del tubo neural, la concentración incrementa en el líquido amniótico que posteriormente se transporta por difusión hacia el suero materno. ⁽²⁾

Se conoce una influencia del sexo fetal en los niveles de suero materno de este marcador. ⁽¹⁶⁾

hCG Total

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. ^(10,17)

Se conoce una influencia del sexo fetal en los niveles de suero materno de este marcador. ⁽¹⁶⁾

uE3

Estriol no conjugado, es producido por la placenta por conversión del sulfato 16-hidroxi-dehidroepiandrosterona a andrógenos que posteriormente es

aromatizado a estriol. Aproximadamente el 90% de la producción de estriol deriva de la dehidroepiandrosterona de las glándulas adrenales fetales ^(10,17).

Inhibina A

Durante el embarazo la inhibina se produce inicialmente por el cuerpo lúteo y posteriormente por la placenta principalmente por el sincitiotrofoblasto. Tiene funciones paracrinas y regula el crecimiento y diferenciación celulares y el reconocimiento inmunológico. Los niveles de inhibina se incrementan durante el embarazo de manera normal conforme avanza la edad gestacional. ^(2,10,17)

Se observa un incremento en los niveles de este marcador en mujeres fumadoras y una disminución en mujeres con diabetes mellitus, dependientes de insulina. Por lo que se sugiere ajustar el análisis estadístico a estas variables para mejorar la eficacia del tamiz. ⁽¹⁶⁾

Los niveles incrementados de inhibina A se relacionan con síndrome de Down, y es por eso que, junto con otros marcadores, se utiliza en el tamiz de segundo trimestre.⁽²⁾ Esta relación se reportó por primera vez en 1992 y fue confirmada en diferentes estudios posteriormente, su utilización incrementa la sensibilidad del cuádruple marcador. ⁽²⁾

Se ha reportado una ligera disminución en los niveles de inhibina A en casos de trisomía 18 y síndrome de Turner sin hídrops, sin embargo, se ha encontrado un incremento en los casos de síndrome de Turner con hídrops. ^(2,18) Sin embargo los estudios sobre la relación de inhibina A con trisomía 13 son contradictorios, por lo que se necesita investigar más esta relación. ⁽²⁾

Se desconoce el mecanismo exacto por el que se modifican los niveles de éstos marcadores en el síndrome de Down, sin embargo, aquellos que son producto del feto (Alfafetoproteína) o de la unidad feto-placentaria (estriol no conjugado) tienden a disminuir ⁽²⁾. Mientras que los marcadores que son producto de la placenta (gonadotropina coriónica humana e inhibina) tienden a incrementar. ⁽²⁾

No se ha encontrado relación significativa de los niveles de inhibina A con los defectos de tubo neural (anencefalia y espina bífida), ya que esta sustancia se produce en la placenta y no es liberada por el feto. ⁽¹⁸⁾ En fetos de

sexo femenino se ha descrito una concentración 12% mayor de inhibina A en suero materno, no se conoce el mecanismo exacto. Sin embargo, esta elevación pudiera malinterpretarse como un falso positivo en embarazos con feto sano. ⁽¹⁶⁾

Planteamiento del problema.

Pregunta de investigación

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

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.

Hipótesis

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

Objetivos

Describir la relación de los marcadores bioquímicos de primer y segundo trimestres y Trisomías 13,18 y 21 y defectos abiertos de tubo neural (DATN).

Métodos.

Diseño del estudio

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

Universo de estudio

La información se obtuvo a partir de once 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) Tres bases de datos pre-existentes obtenidas de los programas de cálculo de riesgo AFPxpert para segundo trimestre
- d) Tres bases de datos de estudios de cariotipo realizados en la Unidad de Genética.

Cálculo de la muestra

Por censo.

Criterios de inclusión

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

Criterios de exclusión

Seguimiento y resolución del embarazo en otro centro hospitalario.

Criterios de eliminación

Datos incompletos en alguna de las bases revisadas.

Método

La información se obtuvo a partir de 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, apoyado por médicos residentes de la especialidad de Ginecología y Obstetricia 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.

Variables

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) ^(20,21).

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 ^(20,21).

Defecto de tubo neural (DTN) Alteración en el cierre del tubo neural en 5 diferentes puntos que ocurre entre el día 21 y 28 de la gestación ^(22,23).

Dependientes

Segundo trimestre, marcadores bioquímicos en sangre materna

- La muestra se toma entre las semanas 15.0 a 20.6 de gestación calculada en orden de preferencia por la exactitud que representa a través de:
 - a) Ultrasonido de primer trimestre (longitud cráneo-cauda)
 - b) Fecha de última menstruación (FUM), segura y confiable
 - c) Ultrasonido de segundo trimestre
 - d) Fondo intrauterino
- Se cuantifican en ng/mL
- Se emplea el equipo Immulite® 1000
- Para el análisis de riesgo se empleó inicialmente el programa computacional AFPexpert 2008 de Benetech® Inc. y actualmente el programa Prisca 2013, v.5 de Siemens Healthcare Diagnostics®. En forma automatizada elaboran 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.

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 $\rho = 0.5$
 - Tendencia a correlación, a partir de $\rho = 0.3$
 - 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

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

Resultados

Durante el período comprendido del 30 de junio de 2002 al 31 de diciembre de 2012, se realizaron un total de 7,686 marcadores de segundo trimestre y 3,345 marcadores de primer trimestre, como laboratorio de referencia. Se seleccionaron aquellos que se habían realizado a pacientes de CEPAM dado que es la clínica de Obstetricia que tiene el mayor número de pacientes en el hospital y la mayoría de ellas continúa su seguimiento y resolución del embarazo en el mismo y correspondió a un total de 3,330 marcadores de segundo trimestre (43.32%) y 710 marcadores de primer trimestre (21.22%), durante el período mencionado.

1.0. BIO-MARCADORES DE SEGUNDO TRIMESTRE: CMS

Para fines del análisis se realizó un corte de un período de cinco años del 1° de enero 2005 al 31 de diciembre 2009, considerando 1,742 estudios de CMS, que cumplieron con los criterios de inclusión.

1.1. BASE DE DATOS TOTAL CMS. Estadística descriptiva

En las Figuras 1 y 2 se muestran la distribución por año y el respectivo porcentaje.

Figura 1. Tamiz prenatal segundo trimestre: CMS

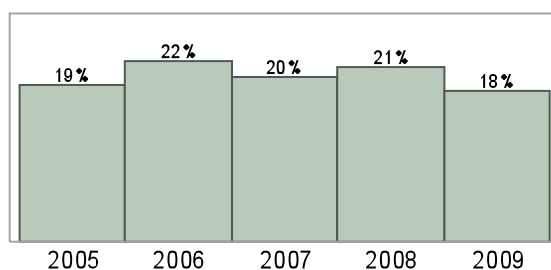
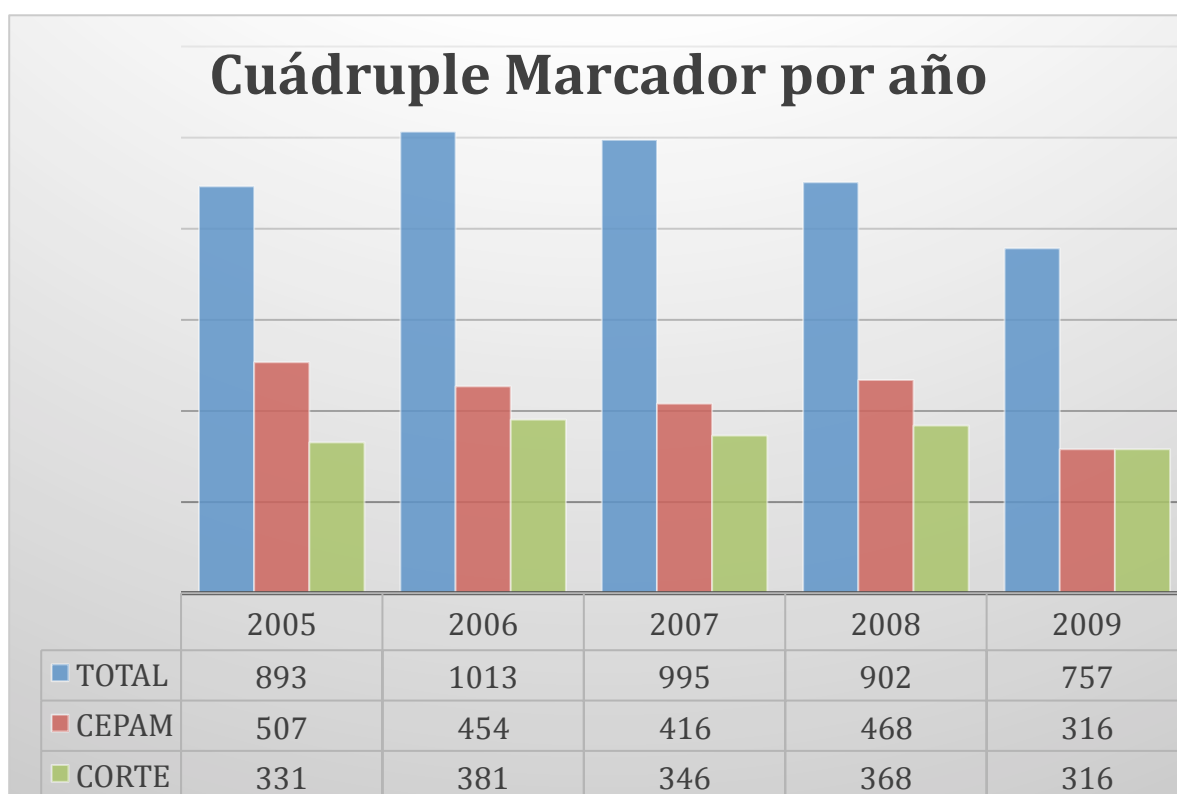


Figura 2. Distribución de estudios de CM en un periodo de cinco años en CEPAM

1.1.1. Variables previas a la prueba

Raza: 1,142 (65%) hispano-latinas, 400 (22%) semitas, 188 (10%) caucásicas y 11 (3%) no especificaron su raza.

Edad materna al momento de la prueba: Media 31.11 años, mediana 31.55 años (máximo 44.2, mínimo 17.63), ds= 4.26, esm= 0.10.

Peso: Media 61 kg (mínimo 32.5, máximo 108), ds= 1.17, esm= 0.03.

Número de Gesta: Media 2 (mínimo 1, máximo 8), ds=1.17, esm=1.02

Aborto previo: En 1,387 (80%) mujeres no había el antecedente de aborto, 14% uno y dos o más en 105 (6%) y en 7 (<1%) se desconocía el antecedente.

Edad gestacional: Media 16.4 semanas de gestación (mínimo 15.0, máximo 20.6), ds= 0.93, esm= 0.02.

Número de fetos: 1,701 (98%) embarazos sencillos, 41 (2%) gemelares dobles.

Hijo previo con defecto congénito: Con antecedente 11(1%): 5 cardiopatía, 2 labio y paladar hendido, 2 triploidía y 2 con múltiples malformaciones sin integrar síndrome conocido.

Enfermedad materna: Diabetes mellitus 8 (<1%), hipertensión arterial 4 (<1%), 37 enfermedad tiroidea (2%) y 29 pacientes con otras enfermedades como angioedema, artritis reumatoide, asma, beta talasemia, cáncer de mama, cardiopatía (estenosis pulmonar, prolapso de válvula mitral), depresión, dislipidemia, embolia, epilepsia, esclerodermia, escoliosis, herpes, estenosis pulmonar congénita, factor V de Leiden, hepatitis, hipercolesterolemia, hiperestimulación ovárica, hipogonadismo hipogonadotrófico, infección por E. coli, litiasis renal, miomatosis, rubeola, síndrome antifosfolípidos, síndrome neurocardiogénico, talla baja, útero bicorne y varicela.

Ingesta de medicamentos: levotiroxina en 37 (2%) y otros medicamentos en 8(<1%): ácido acetilsalicílico, bonadoxina, cefuroxima, clexane (enoxaparina sódica), denvar (cefixima), lexapro (escilatopram), macrodantina, metamizol, salbutamol, virlix (cetirizina).

hCG Total valores: media 24.48 UI/mL, mediana 20.9 (máximo 238.50, mínimo 2.4) ds= 15.50, esm= 0.37). **hCG MoM:** media 1.30, mediana 1.11 (máximo 12.18, mínimo 0.14), ds= 0.78, esm= 0.02 .

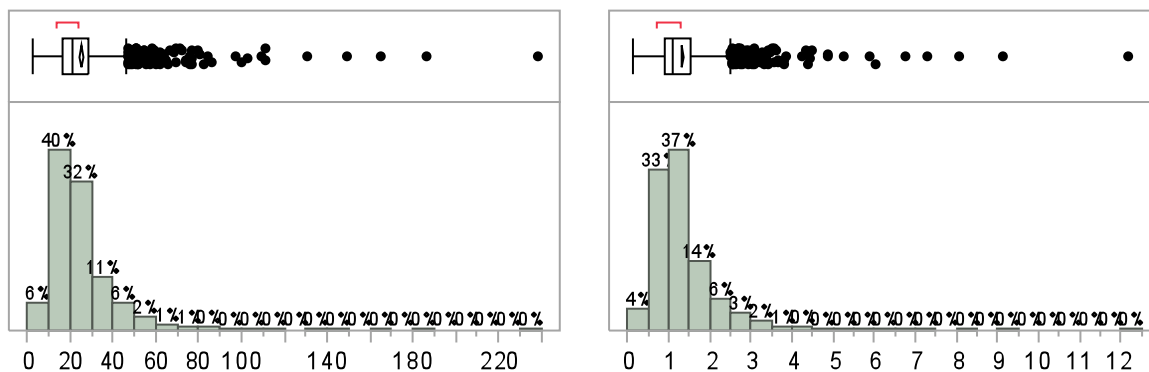


Figura 5a y 5b. Distribución de valores y MoM de hCG

Inhibina valores: media 197.67 pg/mL, mediana 165 (máximo 1739, mínimo 0.77), ds=135.64, esm=3.25. **Inhibina MoM:** media 1.05, mediana 0.88 (máximo 9.65, mínimo 0.17), ds=0.74, esm=0.02.

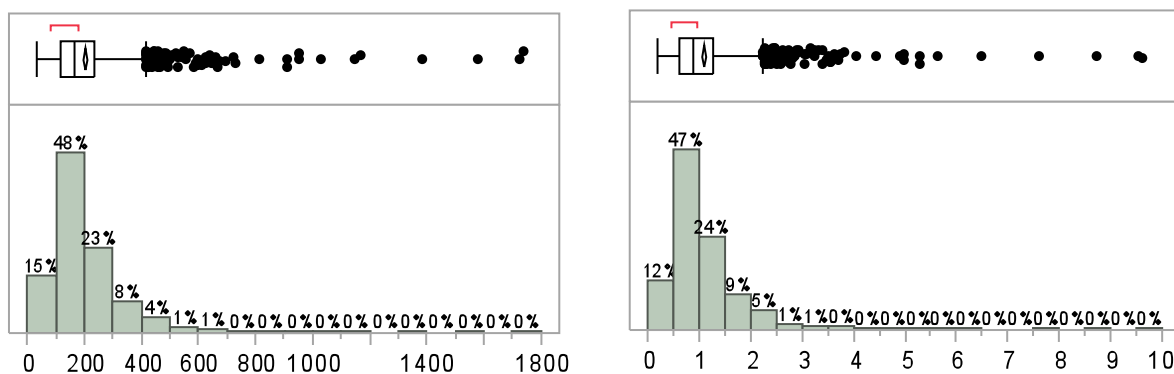


Figura 6a y 6b. Distribución de valores y MoM de Inhibina

Riesgos estimados pre-prueba

Riesgo para T21: la Media fue de 1 en 810, mediana 1 en 776 (máximo 1 en 1,565, mínimo 1 en 41, ds= 1 en 384.73, esm= 9.22). Estos riesgos se calculan de acuerdo a la edad materna en el momento de la toma del estudio de CMS.

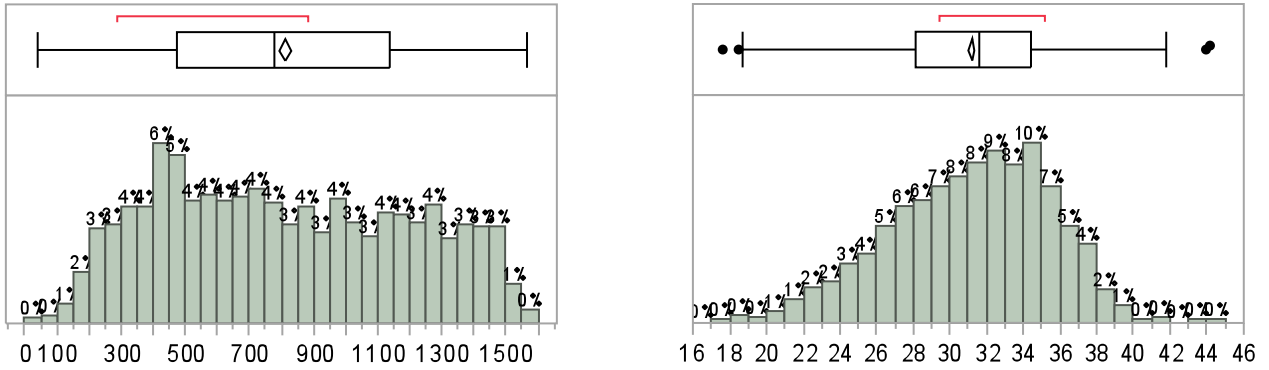


Figura 7a y 7b. Riesgo Pre-prueba para T21, por edad materna

El riesgo pre-prueba para DATN se consideró de 1 en 1,000 que corresponde a la población general.

Riesgos post-prueba

Riesgo para T21: la Media fue de 1 en 17,113, mediana 1 en 5.064 (máximo 1 en 999,999, mínimo 1 en 8 , ds= 1 en 52,158 , esm= 1,249.68).

La edad materna equivalente de estos riesgos: la Media fue de 20 años, mediana 15 años (máximo 49.99, mínimo 15 , ds=9.69, esm= 0.23)

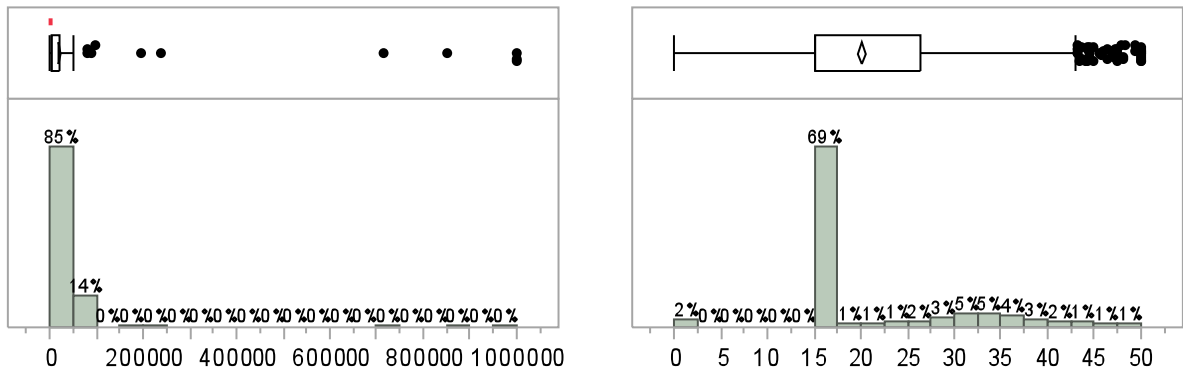


Figura 8a y 8b. Riesgo Post-prueba para T21, de acuerdo a Resultado de CM

Riesgo para DATN: la Media fue de 1 en 16,907, mediana 1 en 17,587 (máximo 1 en 54,579, mínimo 1 en 5, ds= 1 en 9,630, esm= 230.74).

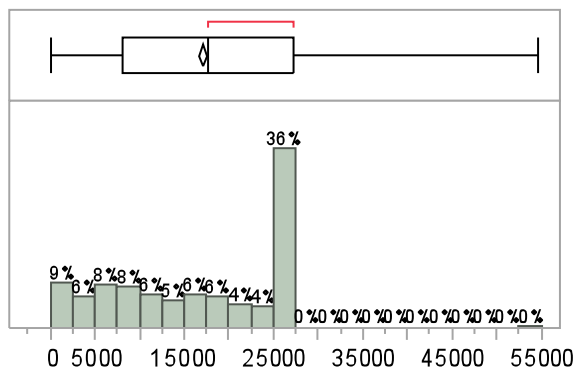


Figura 9. Riesgo Post-prueba para DATN, por resultado de CM

1.1.3. Variables post-prueba: evolución y resolución del embarazo

Los riesgos pre-prueba para aneuploidía y DATN se calcularon en base a la edad materna en el primer caso y de acuerdo a la frecuencia en la población general en el segundo. Estos fueron menores a lo esperado en 1,489 casos (85.6%), mayores en 241 casos (13.8%), en los cuales se ofrecieron procedimientos de diagnóstico confirmatorio y 12 casos (0.6%) en donde no se reporta la estimación final de riesgo del CMS (Fig. 10, Tabla 3)

Tabla 3. Resultados de CMS

Resultado	T21	T21,T18	T21/DATN	T18	T18/DATN	DATN	NL	SE
CMS								IGNORA
n	186	1	2	5	1	46	1489	12

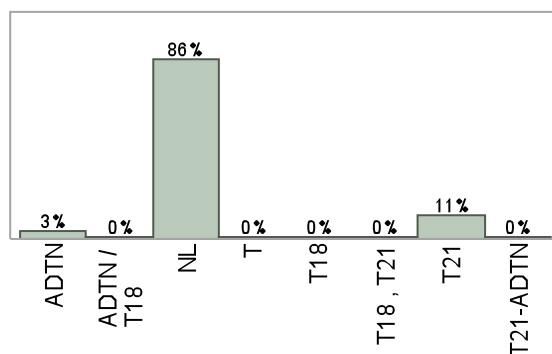


Figura 10. Riesgo Post-prueba para DATN, por resultado de CM

Hallazgos ultrasonográficos: En 1,555 pacientes el ultrasonido de segundo trimestre fue normal, en 33 de ellas no se encontró el resultado en el expediente. Presentaron alteraciones en el ultrasonido 118(6.7%):

17 alteraciones en útero, líquido amniótico y placenta: 5 oligohidramnios, 4 polihidramnios, 2 anhidramnios, 2 miomatosis, 2 inserción baja, 2 hematoma subcorial.

101 alteraciones de origen fetal: 76 con fetometría menor (67 aislada, 3 con oligohidramnios, 2 con anhidramnios, 1 con polihidramnios, 1 con inserción baja de placenta, 1 con miomatosis, 1 con intestino hiperecogénico); 1 con acortamiento de huesos tubulares; 9 con fetometría mayor; 5 con foco ecogénico (3 aislado, 1 con hipoplasia de hueso nasal y uno con LPH); 2 con LPH (1 aislado y 1 con foco ecogénico); 2 con arteria umbilical única (una de ellas con ausencia de sistema porta y cardiopatía); 1 con intestino hiperecogénico; 1 con malformación de Dandy-Walker; 1 con displasia renal multiquística; 1 con higroma quístico e hidrops; 1 con agenesia renal izquierda; 1 con pielectasia leve.

Cariotipo, de 1,742 pacientes se realizó cariotipo en 39 (2%), 2 de los cuales presentaron resultado anormal: 46,XX, inv(9)(p12;q13) y 47,XY+21

De 1,742 recién nacidos 251 (14%) presentaron alguna alteración y 1,491 (86%) tuvieron un desenlace normal.

Alteraciones en el crecimiento

102 RCIU: 91 aislados; 1 SD; 4 gemelares; 1 atresia duodenal; 2 pre-término; 1 pretérmino y arteria umbilical única; 1 arteria umbilical única y cardiopatía; 1 ventriculomegalia; 1 con múltiples malformaciones (Pierre Robin, hipoplasia cerebelosa, encefalomalacia, heterotopia cortical, ventriculomegalia); 3 bajo peso al nacer; 1 pequeño constitucional; 1 displasia ósea.

25 macrosómicos: 1 aislado; 1 con malformación de glotis

Prematuridad

73 pre-término: 2 aislado; 2 pequeño constitucional; 1 peso bajo; con RCIU; 1 gemelar; 1 macrosómico; 1 cardiopatía, ausencia de sistema portal y arteria umbilical única; 1 obstrucción intestinal por infarto isquémico; 1 craneosinostosis.

Pérdida del embarazo

6 muertes fetales: 4 sin causa aparente; 1 pre-término; 1 displasia renal multiquística; 1 embarazo molar.

Malformaciones: 1 pie equinovaro izquierdo; 1 cardiopatía; 1 hernia inguinal derecha; 1 labio y paladar hendido (LPH); 1 Dandy-Walker con ventriculomegalia bilateral; 1 meningocele, hendidura medio facial; 1 pie equinovaro izquierdo.

Alteraciones hormonales o fisiológicas

1 hipotiroidismo; 1 taquipnea transitoria; 1 sufrimiento fetal agudo (SFA).

Otras alteraciones

29 sin especificar alteración al nacimiento, 7 de ellos con RPM.

Tabla 4. AFP-MoM

AFP-MoM, distribución de variables, n= 1,742

	AFP-1				AFP-2			
	<0.5	% Tot	1.02 ó <	% Tot	1.03 ó >	% Tot	> 2.00	% Tot
No Pacientes	57	3.27	1104	63.37	638	32.63	72	4.13
RN ANL	6	0.34	144	8.26	107	6.14	27	1.55
AFP MoM media	0.43		0.77		1.45		2.7	
hCG-MoM media	1.13		1.23		1.43		1.87	
Ue3 MEDIA	0.91		0.97		1.03		1.08	
Inhibina media	0.9		0.98		1.17		1.77	
CMS NL	41	2.35	946	54.3	543	31.17	19	1.09
CMS T21	16	0.92	149	8.55	37	2.12	4	0.23
CMS T21 +18	0	0	0	0	1	0.06	1	0.06
CMS-T21 + DATN	0	0	0	0	2	0.11	2	0.11
CMS T18	0	0	4	0.02	1	0.06	0	0
CMS T18 + DATN	0	0	0	0	1	0.06	1	0.06
CMS DATN	0	0	0	0	46	2.64	44	2.52

Tabla 5. hCG-MoM

hCG-MoM, distribución de variables, n= 1,742

	hCG-1				hCG-2			
	<0.5	% Tot	1.30 ó <	% Tot	1.31 ó >	% Tot	> 2.00	% Tot
No Pacientes	74	4.24	1109	63.67	633	36.33	212	12.17
RN ANL	11	0.63	151	8.67	100	5.74	43	2.46
AFP MoM media	0.99		0.97		1.10		1.22	
hCG-MoM media	0.41		0.91		1.99		2.81	
Ue3 MEDIA	1.07		1		0.99		1.02	
Inhibina media	0.66		0.89		1.34		1.68	
CMS NL	69	3.96	1031	59.18	458	26.29	169	9.7
CMS T21	0	0	40	2.3	146	8.38	87	4.99
CMS T21 +18	0	0	1	0.06	0	0	0	0
CMS-T21 + DATN	0	0	1	0.06	2	0.11	2	0.11
CMS T18	2	0.11	5	0.29	0	0	0	0
CMS T18 + DATN	1	0.06	0	0	0	0	0	0
CMS DATN	2	0.11	25	1.43	21	1.2	7	0.4

Tabla 6. uE3-MoM

uE3-MoM, distribución de variables, n= 1,742

	uE3-1				uE3-2			
	<0.5	% Tot	1.00 ó <	% Tot	1.01 ó >	% Tot	> 2.00	% Tot
No Pacientes	106	6.08	974	55.91	768	44.09	27	1.54
RN ANL	25	1.43	163	9.36	88	5.05	4	0.23
AFP MoM media	1		0.99		1.05		1.33	
hCG-MoM media	1.5		1.31		1.29		1.66	
Ue3 MEDIA	0.38		0.74		1.31		2.41	
Inhibina media	1.22		1.04		1.06		1.32	
CMS NL	59	3.38	780	44.78	709	40.7	25	1.43
CMS T21	36	2.06	152	8.72	34	1.95	1	0.06
CMS T21 +18	1	0.06	1	0.06	0	0	0	0
CMS-T21 + DATN	0	0	2	0.11	0	0	0	0
CMS T18	5	0.29	5	0.29	0	0	0	0
CMS T18 + DATN	1	0.06	1	0.06	0	0	0	0
CMS DATN	2	0.11	27	1.55	19	1.09	0	0

Tabla 7. Inhibina

Inhibina, distribución de variables, n= 1,742

	Inhibina-1				Inhibina-2			
	<0.5	% Tot	1.05 ó <	% Tot	1.06 ó >	% Tot	> 2.00	% Tot
No Pacientes	216	12.39	1093	62.74	649	37.26	129	7.4
RN ANL	31	1.77	136	7.81	115	6.6	32	1.83
AFP MoM media	0.94		0.97		1.11		1.36	
hCG-MoM media	0.94		1.11		1.62		2.25	
Ue3 MEDIA	0.97		0.99		1.01		1.01	
Inhibina media	0.39		0.68		1.68		2.86	
CMS NL	205	11.76	1034	59.36	455	26.12	59	3.38
CMS T21	1	0.06	24	1.38	162	0.93	61	3.5
CMS T21 +18	0	0	0	0	1	0.06	0	0
CMS-T21 + DATN	0	0	0	0	2	0.11	2	0.11
CMS T18	1	0.11	5	0.29	0	0	0	0
CMS T18 + DATN	1	0.11	1	0.06	0	0	0	0
CMS DATN	7	0.4	23	0.13	23	0.13	5	0.29

Discusión

Si bien por el tamaño de muestra no fue posible describir en este estudio la relación ya conocida de los marcadores bioquímicos, aneuploidías y DATN; sí se encontraron asociaciones no descritas, las cuales requerirán una mayor investigación.

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 o DATN, 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.

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, 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 general un conocimiento universal.

El cuádruple marcador continúa siendo de gran utilidad en poblaciones en las que el duotest no se encuentra disponible, ya que se requiere de mayores recursos, incluyendo personal capacitado para la realización del ultrasonido y medición de la translucencia nuchal.

Es importante aclarar a las pacientes durante los cuidados prenatales, que la realización del tamiz debe aplicarse a toda mujer embarazada, y que

esta prueba no es de ninguna manera diagnóstica, si no que reporta el riesgo, incrementado o disminuido a partir de la medición de los marcadores séricos. En caso de resultar alterado, se le debe ofrecer a la pareja la posibilidad de una prueba invasiva, la cual será diagnóstica y confirmatoria.

Referencias.

- (1) Yang F, Wang H, Shi J et al. Validity of Different Methods to Prenatal Screening for Down's syndrome During First and Second Trimester Pregnancy of Chinese Women. *Biomed Environ Sci*, 2013; 26(2): 87-93
- (2) Lambert-Messerlian G, Pinar H, Laprade E et al. Inhibins and activins in human fetal abnormalities. *Mol Cell Endoc* 2004;225:101-8
- (3) Rappaport V. Prenatal Diagnosis and Genetic Screening-Integration into Prenatal Care. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2008;8:435-58
- (4) Tamiz genético prenatal: Marcadores bioquímicos del primer y segundo trimestre. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C. 2010
- (5) Cartier L, Murphy L. Counselling Considerations for Prenatal Genetic Screening. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(5):489-93
- (6) Malone F, Canick J, Ball R et al. First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. *NEJM* 2005 19;2001-11
- (7) Gitlin D: Normal biology of alpha-fetoprotein. *Ann NY Acad Sci* 1975; 259:7-16.
- (8) Mizejewski GJ: Physiology of alpha-fetoprotein as a biomarker for perinatal distress: relevance to adverse pregnancy outcome. *Exp Biol Med* 2007; 232: 993-1004.

- (9) Los FJ, De Bruijn HW, van Beek Calkoen-Carpay T et al: AFP transport across the fetal membranes in the human. *Prenat Diagn* 1985; 5:277-81.
- (10) Wald NJ: First- and second-trimester screening for Down syndrome, integrated testing (SURUSS trials). *Health Technol Assess* 2003; 7(11): 1-30.
- (11) Berkerley AS, Killackey MA, Cederqvist LL: Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels with breakdown in fetal-maternal-placental barrier. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:859-61.
- (12) Perkes EA, Baim RS, Goodman KJ et al. Second trimester placental changes associated with elevated maternal alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:935-8.
- (13) Spong CY, Ghidini A, Walker CN et al: Elevated maternal serum midtrimester alpha-fetoprotein levels are associated with fetoplacental ischemia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1085-7
- (14) Hung TH, Shau WY, Hsieh CC et al: Risk factors for placenta accreta. *Obstet Gynecol* 1999; 93:545-50.
- (15) 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.
- (16) Hang-Lam Y, Hoi-Yin-Tang M. The effect of fetal gender on second-trimester maternal serum inhibin-A concentration. *Prenat Diagn* 2001;21:662-4
- (17) Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW: Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:334-41.

(18) Lambert-Messerlian G, Palomaki G, Canick J. Second trimester levels of maternal serum inhibin A in pregnancies affected by fetal neural tube defects. *Prenat Diagn* 2000;20:680-2

(19) Moreno Y. Dilemas éticos en el asesoramiento genético del diagnóstico prenatal. *Rev. Bioética* 2008;1:10-7

(20) 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

(21) 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.

(22) Feuchtbaum LB, Currier RJ, Riggle S, et al. Neural tube defect prevalence in California (1990–1994): eliciting patterns by type of defect and maternal race/ethnicity. *Genet Test* 1999; 3:265-272.

(23) Hark L, Catalano PM : Nutritional management during pregnancy En: Gabbe Editor. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*. Ed. Saunders Elsevier; 2012. Chapter 7, p. 12-137

Anexos.

1. 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

2. Hoja de Excel de recolección de datos.

Tamiz bioquímico de primer y segundo trimestres del embarazo y su asociación con complicaciones.

CUADRUPLE MARCADOR SÉRICO (CMS)

A	B	C	D	
EXP CEPAM	No_HAL	ANO	FETOS	
E	F	G	H	
RAZA	PESO	GESTA	ABORTO	
I	J	K	L	
HIJO PREV ALT	ESPECIF-1	EDAD_GEST_TOMA	CONC-PRE	
M	N	O	P	Q
DIABETES	HAS	ENF TIROIDEA	OTRAS_ENF_MAT	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
AFP_VALOR	AFP_MOM	ESTRIOL_VALOR	ESTRIOL_MOM	HCG_VALOR
AQ	AR	AS	AT	AU
HCG_TOTAL_MOM	INHIBINA A_VALOR	INHIBINA A_MOM	RIESGO PREV T21	EDAD RIESGO PRE
AV	AW	AX	AY	
RIESGO_POST_T21	EDAD RIESGO POST	RIESGO POST_OSB	RESULT CM	

3. Carta de confidencialidad

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
Lomas

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

4. Manual operativo para recolección 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

MANUAL OPERATIVO PARA RECOLECCION DE DATOS.

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,
CITOGÉNICA) (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 Sociedad Iberoamericana de Diagnóstico y Tratamiento Prenatal (SIADTP)

5. Hoja de recolección de datos para tamiz



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: _____ / _____ / _____
DIA MES AÑO

Nombre: _____
Apellido paterno Apellido materno
Nombre (s)

Fecha de nacimiento: _____ / _____ / _____
Teléfono: _____
DIA MES AÑO

Fecha de última menstruación (FUM): _____ / _____ / _____ Edad gestacional (FUM): _____
DIA MES AÑO

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: _____ / _____ / _____

Edad gestacional:

_____ DIA MES AÑO

Longitud cráneo-cauda (LCC): _____ mm
(DBP): _____ mm

Diámetro bi-parietal

Translucencia nucal (TN): _____ mm
Ausente () Presente

Septo nasal: ()

Médico _____ que
ultrasonido: _____

realizó