



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

IMPACTO DEL TAMIZAJE ECOGRÁFICO DE PRIMER TRIMESTRE DE SÍNDROME DE DOWN,
EN EL DESEO DE LOS PADRES DE SOLICITAR PRUEBAS PARA MEJORAR EL TAMIZAJE
ECOGRÁFICO O ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE TRISOMIA 21.

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

NÉSTOR MEDINA CASTRO

TUTOR

DR. RICARDO FIGUEROA DAMIÁN

Instituto Nacional de Perinatología

CIUDAD DE MÉXICO ENERO DE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

CIUDAD DE MÉXICO ENERO DE 2020

DR. RICARDO FIGUERO DAMIAN

DIRECTOR DE TESIS

DR. NÉSTOR MEDINA CASTRO

ALUMNO DE MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS

INDICIE

INDICE.....	3
ANTECEDENTES.....	4
JUSTIFICACION.....	8
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	9
HIPOTESIS.....	9
OBJETIVO.....	9
MATERIAL Y METODOS.....	10
ASPECTOS ETICOS.....	16
RESULTADOS.....	16
DISCUSION.....	22
CONCLUSIONES.....	26
BIBLIOGRAFIA.....	27
ANEXO 1.....	33
ANEXO 2.....	34

IMPACTO DEL TAMIZAJE ECOGRÁFICO DE PRIMER TRIMESTRE DE SÍNDROME DE DOWN, EN EL DESEO DE LOS PADRES DE SOLICITAR PRUEBAS PARA MEJORAR EL TAMIZAJE ECOGRÁFICO O ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE TRISOMIA 21.

ANTECEDENTES

El diagnóstico y tamizaje prenatal de Síndrome de Down (SD) o trisomía 21, son una realidad, pero también son controvertidos. Tradicionalmente el diagnóstico prenatal de SD se finca en la realización de pruebas invasivas como la amniocentesis o biopsia de vellocidades coriales.¹ Estos métodos diagnósticos se asocian con riesgo de pérdida gestacional que, aunque es bajo, se prefieren realizar como último recurso.²

A lo largo de las últimas décadas se han desarrollado diversas metodologías de tamizaje no invasivas, para realizar la fase de análisis de riesgo del cribado de SD.³ En la década de los 80's, se introdujo durante el segundo trimestre del embarazo la realización del triple marcador sérico en sangre materna y, posteriormente, del cuádruple marcador sérico. Estas plataformas de análisis de riesgo mostraron tasas de detección (TD) de 60% y 80%, respectivamente, a tasas de falsos positivos (TFP) de 5%.⁴ La evaluación de riesgo para SD durante el segundo trimestre tuvo la desventaja de retrasar los resultados de la prueba confirmatoria hasta mediados de la gestación. Por lo tanto, se propuso realizar el análisis de riesgo durante el primer trimestre.

A inicios de los años 90's, se introdujo a la translucencia nucal (TN) medida por ultrasonido entre las 11 a 13 semanas de gestación, como un marcador de riesgo para SD. Por si sola, esta medición demostró una TD de 70% y TFP de 5%.⁴ Durante estos años también se investigaron diversos marcadores bioquímicos de primer trimestre en sangre materna. Entre ellos, los que alcanzaron aplicabilidad clínica fueron la fracción beta libre de gonadotropina coriónica humana (β -hCG libre) y la proteína plasmática-A asociada al embarazo (PAPP-A por sus siglas en inglés, pregnancy-associated plasma protein-A).³ A estos dos analitos bioquímicos de primer trimestre se les ha dado

el nombre comercial de DUO-TEST, y tienen TD y TFP menores al TN. No obstante, la asociación de TN y DUO-TEST, también llamada prueba combinada (PC), ha demostrado consistentemente una TD de 87% con TFP de 5%, y dada su sencillez de implementación, actualmente es el estándar de tamizaje de SD durante semana 11 a 13 de gestación.⁴ Las desventajas de esta prueba se derivan principalmente de la logística y costos asociados a la manipulación y transporte de muestras sanguíneas.

Paralelamente a la consolidación de la PC como la prueba recomendada de tamizaje, han sido descritos otros marcadores ecográficos de las semanas 11 a 13. Entre ellos, podemos mencionar las mediciones ultrasonográficas del hueso nasal (HN), flujo del ducto venoso (DV) y regurgitación tricúspidea. En años recientes, algunos autores han publicado su experiencia usando solo marcadores ecográficos de semana 11 a 13, sin incluir el DUO-TEST. La TD que logra la asociación de estos cuatro marcadores es de 94% con una TFP de 3%.⁵⁻⁹ Por tanto, la asociación de estos cuatro marcadores tiene una mejor exactitud diagnóstica que la PC.

La idea de una estrategia de tamizaje que solo incluya marcadores ecográficos para cromosomopatía resulta atractiva ya que elimina las desventajas derivadas de la toma de muestras sanguíneas. Además, el ultrasonido de 11 a 13 semanas, es un procedimiento diagnóstico que se debe realizar de rutina para otros objetivos como el tamizaje de preeclampsia y parto pretérmino, la detección de anomalías congénitas no cromosómicas, la evaluación de la placenta y del líquido amniótico, así como la vitalidad fetal, entre otras aplicaciones.¹⁰ La desventaja de esta estrategia es que los marcadores ecográficos para SD requieren experiencia y, por lo tanto, personal calificado el cual no está disponible en todos los ámbitos.⁵⁻⁷

Desde luego se ha explorado la posibilidad de asociar los cuatro marcadores ecográficos al DUO-TEST. Esta estrategia de tamizaje, arroja TD ligeramente mejores, es decir de 97%, con la misma TFP

del 3% que con los marcadores ecográficos aislados.¹¹ Sin embargo, por experiencia propia, además de contar con las desventajas de toma de muestra ya mencionadas, posterga el resultado hasta obtener los resultados bioquímicos, creando situaciones de ansiedad en los padres. Mas aún, en ocasiones se observan resultados contradictorios entre las mediciones ecográficas y bioquímicas. Esto último suele generar dudas diagnósticas y situaciones emocionales complejas para los pacientes.

La última generación en plataforma de análisis de riesgo para tamizaje de SD es el ácido desoxirribonucleico placentario en sangre materna, también llamado ADN prenatal. Esta prueba tiene una TD de 99.5% con TFP de 0.01%.¹² Por sus altos costos, se ha preferido usar a manera de tamizaje selectivo, es decir aplicar a grupos de riesgo intermedio por PC y no de forma universal, lo cual constituye una desventaja. Otras desventajas de esta prueba es el tiempo que transcurre para obtener el resultado, que en promedio son dos semanas, y que en ocasiones puede no dar resultados en una primera toma de muestra sanguínea, por lo que una vez transcurridas dos semanas, en ocasiones se requiere de una segunda toma de sangre y, por tanto, un nuevo periodo de espera para obtener el resultado.¹² Esto frecuentemente incrementa la ansiedad en los padres.

Por otro lado, actualmente existe consenso sobre el derecho a la información y a la autonomía de los padres.¹³ Ofrecer estas tecnologías a los padres de forma rutinaria, sin tomar en cuenta factores, éticos, religiosos, morales, económicos o emocionales, puede conducir a situaciones difíciles tanto a médicos como a pacientes. La mayoría de los padres generan expectativas desproporcionadas con respecto a las nuevas tecnologías o, en el otro extremo, claramente sus principios y valores no comulgan con el tamizaje de cromosopatías.^{14,15} Por tanto, se ha propuesto que las técnicas de diagnóstico prenatal vayan acompañadas de un consentimiento informado firmado, que incluya una asesoría que les brinde información completa y clara sobre los alcances, limitantes, ventajas y

desventajas de las distintas plataformas de análisis de riesgo.¹⁶ Es requisito indispensable que la asesoría se ofrezca de una forma no directiva, es decir, que respete la decisión de los padres y no influya en ella.¹³

Se han explorado distintos aspectos de esta asesoría, tanto en la calidad de la información que se proporciona,^{17,18} como en la forma de cómo se ofrece,^{18,19} incluidas sesiones individuales, sesiones grupales, folletos, videos, páginas de internet o dispositivos electrónicos. También es importante considerar el momento de ofrecerla.²⁰ En la práctica clínica, el momento idóneo para dar este asesoramiento es durante la ecografía de semana 11 a 13. Las razones que respaldan esta práctica incluyen: 1) esta ecografía debe realizarse de forma rutinaria; 2) con base en los múltiples requisitos que debe cumplir el asesoramiento, este debe ser brindado por personal especializado; 3) los médicos materno-fetales, que son los que idealmente realizan las ecografías rutinarias de 11 a 13 semanas, cuentan con el entrenamiento y experiencia necesarios para realizar tanto la ecografía como para dar la asesoría; 4) realizar una asesoría fuera del contexto de la ecografía de 11 a 13 semanas generaría costos adicionales durante la vigilancia obstétrica rutinaria; 5) en caso de que los pacientes declinen conocer el riesgo que tiene el embarazo para SD, no se habrá realizado ninguna prueba que no estuviera indicada de todas formas, lo que privilegia la autonomía y libertad de decir de los padres.

Los factores que influyen la toma de decisión de madres y padres son muy variados.²¹⁻²⁶ Sin embargo, algunos factores pueden tener más importancia que otros. En este sentido, este trabajo explora el impacto que tiene el resultado del tamizaje ecográfico de SD, en los deseos de los padres de solicitar pruebas de laboratorio tanto de tamizaje como diagnósticas adicionales al ultrasonido.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente, coexisten distintas estrategias de tamizaje de SD. En ámbitos clínicos donde se cuenta con personal calificado, el uso de marcadores ecográficos de 11 a 13 semanas se perfila como la opción con el mejor costo-beneficio y, además, hay diferentes factores que señalan que el momento de realizar el ultrasonido de primer trimestre es ideal para dar un asesoramiento no inductivo.

El realizar pruebas de laboratorio adicionales al ultrasonido de forma rutinaria como sucede en la PC, no privilegia al paciente ya que: 1) algunos pacientes declinan tener la información en relación al análisis de riesgo de cromosomopatías, no obstante, el ultrasonido se debe realizar ya que tiene además otros objetivos; 2) en manos experimentadas los marcadores ecográficos de primer trimestre para SD tiene una exactitud superior a la PC, y los padres tiene derecho a saberlo; 3) los análisis de laboratorio tienen diversas desventajas, como la manipulación de muestras sanguíneas, la necesidad de traslado, los costos de logística, el tiempo de respuesta etc.; 4) en ocasiones, los marcadores ecográficos y bioquímicos dan resultados contradictorios, lo que deriva en situaciones emocionales complejas para los pacientes, por lo que deben ser notificados con antelación de esta posibilidad; 5) los hallazgos del ultrasonido por si solo pueden brindar información suficiente para contraindicar una prueba adicional de tamizaje y sugerir, en su lugar, un prueba invasiva; 6) los pacientes tienen derecho a decidir si quieren realizarse estudios adicionales al ultrasonido o no, de lo contrario se les resta su derecho a la información, a la autonomía y libertad de decisión.

En este contexto, resulta importante conocer si los resultados del ultrasonido aislado influyen los deseos de los padres de solicitar pruebas adicionales, una vez que se les dio una asesoría apropiada.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El deseo de los padres de solicitar pruebas de laboratorio adicionales, destinadas a mejorar el tamizaje ecográfico o establecer el diagnóstico de trisomía 21 se modifica por el resultado del tamizaje ecográfico de SD durante las 11 a 13 semanas?

HIPÓTESIS

EL resultado del tamizaje ecográfico para SD durante las 11 a 13 semanas, disminuye la solicitud por parte de los padres de pruebas adicionales de laboratorio, destinadas a mejorar el tamizaje ecográfico o establecer el diagnóstico de trisomía 21.

OBJETIVO

En embarazadas de 11 a 13 semanas sujetas a tamizaje ecográfico de SD:

1. Establecer la proporción de padres que solicitan pruebas de laboratorio adicionales, en el grupo en el que el tamizaje ecográfico resultó de bajo riesgo.
2. Establecer la proporción de padres que solicitan pruebas de laboratorio adicionales, en el grupo en el que el tamizaje ecográfico resultó de riesgo moderado y alto.
3. Comparar la proporción de padres que solicitan pruebas de laboratorio adicionales, de acuerdo con los grupos de resultados de bajo riesgo contra el grupo de resultados de riesgo moderado y alto.

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSO

Pacientes embarazadas que se encuentran entre las 11 a 13 semanas de gestación.

POBLACIÓN

Pacientes embarazadas de 11 a 13 semanas de gestación, que asistieron a una clínica privada de diagnóstico prenatal en la Ciudad de México para tamizaje ecográfico de SD durante el período de enero de 2014 a diciembre de 2016.

MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos con tamaño de muestra por conveniencia en el periodo enero 2014 a diciembre 2016

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión:

- Embarazadas de 11 a 13 semanas de gestación que solicitan la realización de ecografía de segundo nivel
- Pacientes embarazadas que firmaron el consentimiento informado autorizando al personal médico a que se les realice una evaluación de riesgo para alteraciones cromosómicas.

No inclusión:

- Pacientes embarazadas con antecedentes de fetos con diagnóstico conocido de SD
- Pacientes embarazadas que cursan con enfermedades que elevan el riesgo de complicaciones en el embarazo

- Pacientes con edad materna avanzada igual o mayor a 35 años.

Exclusión

- Pacientes embarazadas en las que no fue posible realizar el estudio por razones técnicas como posición del feto o falta de visibilidad.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable Predictora: (resultado del riesgo ecográfico)

- Definición conceptual: Probabilidad de una mujer embarazada de tener un feto con SD determinado por tamizaje ecográfico de 11 a 13 semanas de gestación.
- Definición operacional: Riesgo para SD derivado de la evaluación ecográfica de marcadores para cromosopatía durante las 11 a 13 semanas, expresado en momios, y calculado por el software de la Fetal Medicine Foundation.
- Categorización: Cualitativa dicotómica (riesgo bajo vs. riesgo moderado-alto)
- Nivel de medición: Escala nominal

Definición de grupos de riesgo:

- Grupo de bajo riesgo: embarazadas cuyo riesgo por antecedentes clínicos y marcadores ecográficos múltiples fue de 1 en 1000 o menos.
- Grupo de riesgo intermedio: embarazadas con riesgo por antecedentes clínicos y marcadores ecográficos múltiples entre uno en 101 y uno en 999.
- Grupo de alto riesgo: embarazadas con riesgo por antecedentes clínicos y marcadores ecográficos múltiples de uno en 100 o más.

Variable de desenlace: (decisión de los padres de realizarse un número mayor de estudios)

- Definición conceptual: Deseo de los padres de solicitar pruebas de laboratorio adicionales a la ecografía destinadas a mejorar el tamizaje o establecer el diagnóstico de SD, una vez que se obtienen el resultado de riesgo ecográfico, traducido en la decisión de realizarse un mayor número de estudios de laboratorio.
- Definición operacional: Número de padres que deciden solicitar pruebas de laboratorio destinadas a mejorar el tamizaje o establecer el diagnóstico de SD, una vez que recibieron los resultados del tamizaje ecográfico.
- Categorización: Cualitativa dicotómica (solicitud vs. no solicitud)
- Nivel de medición: Escala nominal

Definición de pruebas de laboratorio:

- Marcadores bioquímicos de 11 a 13 semanas (DUO TEST): fracción beta libre de gonadotropina coriónica humana y proteína-A plasmática asociada al embarazo, medidos a través de método de ELISA, usando equipo Delfia Express (Perkin Elmer).²⁸
- El ADN fetal: procesado en los Estados Unidos de América de acuerdo con la metodología de Harmony Prenatal Test (Ariosa Diagnostics, Inc.).²⁹
- Procedimiento invasivo: amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales para análisis citogenético que da como resultado un cariotipo del feto.^{30,31}

Variables a controlar (criterios de eliminación):

1. Comorbilidad

- Definición conceptual: Condiciones que aumentan el riesgo de complicaciones en el embarazo.

- Definición operacional: número de embarazadas que reportan en el interrogatorio que padecen condiciones crónicas de salud como hipertensión crónica, diabetes mellitus, lupus eritematoso, diabetes, hiper e hipotiroidismo, o exposición a teratógenos.
 - Categorización: Cualitativa dicotómica (presente vs. ausente)
 - Nivel de medición: Escala nominal
2. Hijo previo con cromosomopatía
- Definición conceptual: Antecedente de haber tenido un hijo con SD en un embarazo anterior.
 - Definición operacional: número de embarazadas que reportan en el interrogatorio que tuvieron antecedente de un hijo con SD
 - Categorización: Cualitativa dicotómica (presente vs. ausente)
 - Nivel de medición: Escala nominal
3. Edad materna avanzada
- Definición conceptual: Es la edad en la cual existe la idea generalizada que la mujer inicia con un riesgo significativamente mayor de tener un hijo con SD.
 - Definición operacional: número de embarazadas que refieren en el interrogatorio una fecha de nacimiento que les confiere una edad de 35 años o más.
 - Categorización: Cualitativa dicotómica (presente vs. ausente)
 - Nivel de medición: Escala nominal

CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Estudio retrolectivo, observacional, transversal y comparativo

DESCRIPCIÓN GENERAL

Se realizó un estudio de embarazadas con fetos únicos o múltiples, que asistieron a realización de ecografía de 11 a 13 semanas, entre enero de 2014 y diciembre de 2016, en un centro de referencia privado para la evaluación materno fetal en la ciudad de México. Para el análisis de riesgo ecográfico, se midieron en cada feto 3 marcadores para cromosopatía: translucencia nucal, ducto venoso y hueso nasal. La asociación de estos 3 marcadores confiere una TD de 87% con TDF de 3%, equivalente en exactitud diagnóstica a la PC.⁴⁻⁷ La evaluación ecográfica de primer trimestre se realizó en todos los casos por un solo ecografista, el cual tiene más de quince años de experiencia, quien realizó los estudios ecográficos siguiendo los lineamientos de la Fetal Medicine Foundation.²⁷

Durante el procedimiento, el ecografista informó a los padres sobre los alcances, limitantes, ventajas y desventajas de las distintas opciones de tamizaje, incluyendo: marcadores ecográficos para cromosopatía sin bioquímica, prueba combinada (marcadores ecográficos y pruebas bioquímicas), ADN fetal y procedimientos invasivos. La información fue dada de acuerdo con las consideraciones éticas del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia.¹³ (ANEXO 1)

El asesoramiento incluyó información sobre la idoneidad de cada prueba complementaria de acuerdo con el grupo de riesgo ecográfico en que se encontró cada paciente. Por ejemplo, una vez que son descartados defectos congénitos mayores y marcadores para SD, el ultrasonido puede ser complementado con pruebas bioquímicas, como la β -hCG y la PAPP-A.¹¹ En cambio, cuando se detecta un defecto mayor asociado a cromosopatía, como un onfalocele o una holoprosencefalia, o se observan múltiples marcadores de sospecha para SD, siempre es preferible una prueba invasiva.¹⁰ En riesgos intermedios, en general lo más apropiado es solicitar un ADN prenatal.¹²

Los resultados del tamizaje ecográfico para SD se expresan en términos probabilísticos. Además, debido a que típicamente las pruebas de tamizaje tienen altas tasas de falsos positivos, la información que se da a las embarazadas siempre se transmite de una forma no alarmista y siempre tratando de tranquilizar a los padres argumentando que en la mayor parte de los casos con riesgo moderado o alto corresponden a falsas alarmas. A esta regla general, existen algunas pocas excepciones en embarazadas cuyos fetos presentan defectos congénitos compatibles con cromosomopatía o marcadores de riesgo extremadamente alterados, cuya presencia acarrearán en sí mismos un mal pronóstico para la vida fetal.

Todas las dudas y preguntas de los padres fueron resueltas por el médico que realizó la ecografía. La decisión sobre la realización de estudios complementarios, siempre la tomaron los pacientes, En apego al principio de respeto a la autonomía de la persona y el cuidado de su dignidad, basado en el marco de los derechos humanos, los pacientes firmaron un consentimiento informado para la realización del análisis de riesgo (ANEXO 2), . En caso de que una paciente solicitara de forma escalonada más de una prueba adicional al ultrasonido, solo se tomó en cuenta su petición inicial en el análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usó estadística descriptiva para mostrar las características clínicas y demográficas de las pacientes por grupo de riesgo. Esta misma estadística se utilizó para calcular las frecuencias de los resultados de los estudios ecográficos y de las pruebas de laboratorio solicitadas. Para el análisis comparativo, entre los grupos de riesgo bajo y moderado-alto, se calculó razón de momios (OR) con su respectivo intervalo de confianza al 95%. Para el contraste de hipótesis se usó chi cuadrada definiendo una significancia estadística como $p < 0.05$. Se usó MedCalc statistical software tanto para calcular los de OR, como para el análisis inferencial.

ASPECTOS ÉTICOS

Con base en el carácter retrolectivo del estudio y según el reglamento de la ley general de salud artículo 17 párrafo 1 la presente investigación se cataloga sin riesgo.

RESULTADOS

Del primero de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2016 asistieron un total de 1,377 embarazadas para evaluación ecográfica rutinaria de primer trimestre. Sus características demográficas se resumen en la Cuadro 1. La edad materna promedio al momento de realizarse la ecografía fue de 33 años con una desviación estándar de 3.81 años, y con una frecuencia de mujeres de 35 años o más de 512 (37.18%). La edad gestacional promedio al momento de realizarse el estudio fue de 12 y 6 días, y el número de embarazos múltiples fue de 37 (2.7%). Solo 33 (2.4%) pacientes reportaron el uso de técnicas de reproducción asistida avanzada y cinco (0.4%) pacientes reportaron haber tenido antecedentes de cromosomopatía en embarazos previos) El 8.7% de la población presentó un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de 30. Comorbilidades fueron reportadas por 51 pacientes lo que representa el 3.8% de las mujeres incluidas en el estudio

Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de la muestra estudiada

CARACTERISTICA	n	%
Total de Mayores de 35 años	512	37.18%
Con Comorbilidades (Teratógenos, LES, HAS, DM, Hiper e hipotiroidismo)	51	3.8%
Obesidad (IMC \geq 30)	123	8.9%
Edad Gestacional Promedio	12+6	
Embarazos Múltiples	37	2.7%
Reproducción Asistida de alta tecnología	33	2.4%
Con antecedente de Cromosomopatía	5	0.4%

LES= Lupus Eritamatoso Sistémico; HAS= Hipertensión Arterial Sistémica DM= Diabetes Mellitus; IMC= Índice de Masa Corporal

Del total de embarazadas, 1,280 (93%) decidieron realizarse ultrasonido como el único método de tamizaje de cromosopatías y 97 (7%) pacientes optaron por realizarse pruebas de laboratorio adicionales.

Con base en el nivel de riesgo ultrasonográfico el total de pacientes se dividió en 1,273 (93.89%) de bajo riesgo, 88 (6.39%) de riesgo intermedio y 16 (1.16%) de riesgo alto, por tanto, el grupo compuesto por estos dos últimos fue de 104 embarazadas. De las 97 pacientes que decidieron realizarse alguna prueba adicional, 56 presentaron un riesgo ecográfico bajo, 32 riesgo intermedio y 9 alto riesgo de cromosopatías. El porcentaje que representan estas últimas con relación al total de pacientes por nivel de riesgo fue de 4.3% (56 de 1,293) para riesgo bajo, 36.3% (32 de 88) para riesgo intermedio y 56.2% (9 de 16) para riesgo alto. En conjunto los grupos de riesgo moderado y alto tuvieron una proporción de solicitudes de 39.4% (Cuadro 2)

Cuadro 2. Proporciones de pacientes por riesgo ecográfico y tipos de estudios solicitado.

Grupo de Riesgo por Ultrasonido	Número de pacientes por grupo (% del total)	Solicitaron estudio complementario al ultrasonido (% del grupo de riesgo)	1. Dúo Test 2. ADN 3. Invasivo (% tipo de estudio)
BAJO ≥ 1000	1,273 (92.45%)	56 (4.3%)	29 (51.7%) 24 (42.86 %) 3 (5.3%)
INTERMEDIO >100 y < 1000	88 (6.39%)	32 (36.3%)	15 (46.8%) 14 (43.7%) 3 (9.5%)
ALTO ≤ 100	16 (1.16%)	9 (56.22%)	2 (22.5%) 5 (55%) 2 (22.5%)
TOTAL	1,377 (100%)	97 (7.04%)	

La comparación entre los grupos de bajo riesgo y riesgo moderado y alto resultan en una cifra de OR de 0.07 (IC95%: 0.0439-0.1138; $p < 0.0001$), lo que significa que existe una disminución del 93% en la petición de pruebas complementarias al ultrasonido, cuando éste resulta de bajo riesgo en comparación que cuando resulta con riesgo moderado o alto.

Se exploró la posibilidad de que otros factores, distintos al resultado del ultrasonido, influyeran en el deseo de los padres para solicitar pruebas adicionales para mejorar el tamizaje o establecer el diagnóstico de SD. En este análisis se exploraron seis variables: antecedente de comorbilidad, antecedente de hijo con SD, edad igual o mayor a 35 años, antecedente de reproducción asistida, número de fetos, índice de masa corporal mayor a 30

Se reportaron comorbilidades en 51 pacientes, principalmente hipertensión crónica (HTA), diabetes mellitus (DM), lupus eritematoso sistémico (LES), hipertiroidismo e hipotiroidismo, exposición a teratógenos, entre otras condiciones. De estas 51 pacientes, 16 (31.37%) solicitaron estudios adicionales, mientras que 35 (68.62%) no lo hicieron. Por otro lado, 80 (6.03%) de las pacientes que no tenían antecedentes de comorbilidad solicitaron pruebas adicionales y 1,246 (93.97%) no lo hicieron. Estas cifras resultan en un OR de 7.0265 (IC95% 3.7320-13.2293; $p < 0.0001$), lo que significa que las embarazadas que cuentan con las comorbilidades aquí incluidas solicitan 6.02 veces más estudios complementarios al ultrasonido en comparación a aquellas que no cuentan con estos antecedentes. Cuadro 3.

De las 1,377 pacientes que compusieron la muestra, 5 reportaron haber tenido un hijo previo con cromosomopatía. Cuatro de ellas (80%) solicitaron estudios complementarios al ultrasonido: 2 ADN prenatal y 2 procedimiento invasivo para cariotipo. Una no realizó ninguna prueba adicional (20%). De las mujeres sin antecedentes de cromosomopatía 93 (6.72%) solicitaron pruebas adicionales y 1,279 (93.22%) no lo hicieron. Estas cifras resultan en un OR de 55.57 (IC95% 6.0866-497.1852;

$p=0.0004$), lo que significa que las pacientes que cuentan con un antecedente de haber tenido un hijo con SD solicitan 54.57 veces más estudios complementarios al ultrasonido comparadas con aquellas que no cuentan con este antecedente. Cuadro 3

Treinta y tres pacientes reportaron algún método de reproducción asistida de alta tecnología. Cinco (15.15%) de ellas solicitaron estudios adicionales, mientras que 28 (84.85%) no lo hicieron. En el grupo de pacientes con embarazo espontáneo o reproducción asistida de baja tecnología 92 (6.84%) solicitaron pruebas adicionales y 1,252 (93.15%) no lo hicieron. Estas cifras resultan en un OR no significativo de 2.43 (IC95% 0.9168-6.4417; $p=0.0742$). Cuadro 3

La muestra incluyó 37 pacientes con embarazo múltiples, tres (8.10%) de ellas solicitaron pruebas adicionales al ultrasonido y 34 (91.90%) no lo hicieron. De las pacientes con embarazos únicos 94 (7.01%) solicitaron estudios adicionales y 1,246 (92.98%) no. Estas cifras resultan en un OR no significativo de 1.16 (IC95% 0.3526-3.8791; $p=0.7979$). Cuadro 3

Un total de 123 pacientes presentaron un IMC igual o mayor a 30. Nueve (7.32%) solicitaron pruebas adicionales y 114 (92.68%) no lo hicieron. De las 1,254 pacientes que presentaron IMC menor a 30 el 88 (7.01%) solicitó pruebas adicionales y 1,166 (92.98%) no. Estas cifras resultan en un OR no significativo de 1.04 (IC95% 0.5135-2.1377; $p=0.9014$). Cuadro 3

La edad materna forma parte del análisis de riesgo ecográfico para cromosomopatías. Por tanto, para evaluar su impacto independiente sobre los deseos de los padres, se incluyeron en este análisis solo las 1,273 pacientes que presentaron riesgos ecográficos bajos para SD. En este subgrupo 431 (33.85%) mujeres presentaron edad igual o mayor a 35 años. De estas 33 (7.65%) solicitaron pruebas adicionales y 398 no lo hicieron. De las 842 (66.14%) mujeres con menos de 35 años, solo 23 (2.73%) solicitaron pruebas adicionales, el resto no lo hizo. Estas cifras resultan en un OR de 2.95 (IC95% 1.7108-5.0954; $p=0.0001$), lo que significa que las pacientes que cuentan con una edad igual o mayor

a 35 años solicitan 1.95 veces más pruebas complementarias que aquellas que tienen menos de esta edad. Cuadro3

Cuadro 3. Impacto de factores de riesgo en la solicitud de pruebas adicionales para mejorar el tamizaje ecográfico o establecer el diagnóstico de síndrome de Down.

Factor de Riesgo	FR+	FR-	OR	z-score
(FR)	(Desenlace%)	(Desenlace%)	(IC95%)	(sig <0.05)
Antecedente de comorbilidad	51 (31.3%)	1,326 (6.10%)	7.02 (3.73-13.22)	6.039 (p<0.0001)
Hijo previo con cromosomopatía	5 (80.0%)	1,372 (6.72%)	55.57 (6.08-497.18)	3.568 (p=0.0004)
Técnicas de reproducción de alta tecnología	33 (15.1%)	1,344 (6.84%)	2.43 (0.91-6.44)	1.785 (p=0.0742)
Embarazos Múltiples	37 (8.10%)	1,340 (7.01%)	1.16 (0.35-3.87)	0.256 (p=0.7979)
IMC \geq 30	123 (7.31%)	1,254 (7.01%)	1.04 (0.51-2.13)	0.124 (p=0.9014)
Edad materna*	431	842	2.95	3.889
\geq 35 años	(7.65%)	(2.73%)	(1.71-5.09)	(p=0.0001)

FR= factor de riesgo, += presente, -=ausente, OR= razón de momios, US=ultrasonido
IC= intervalo de confianza, IMC= índice de masa corporal

*Para el cálculo de edad materna se incluyeron solo las pacientes con riesgo bajo(n=1,273)

Una vez concluido el análisis de las 6 variables mencionadas, se excluyeron del análisis a las 535 pacientes que contaron con al menos uno de los tres factores que resultaron significativos, es decir antecedente de comorbilidad, hijo previo con SD o edad igual o mayor de 35 años. Se obtuvo un subgrupo de 842 pacientes, de estas 820 pacientes tuvieron un resultado de bajo riesgo, en las

cuales 803 (97.92%) no solicitaron pruebas complementarias mientras que 17 (2.01%) si lo hicieron. De las 22 pacientes que obtuvieron un resultado de riesgo moderado o alto, 8 (36.36%) no solicitaron pruebas complementarias al ultrasonido y 14 (63.63%) si lo hicieron. Estas cifras resultan en un OR de 0.01 (IC95% 0.0045-0.0326; $p < 0.0001$), lo que significa una disminución de 99% en la petición de pruebas complementarias al ultrasonido, cuando este resulta de bajo riesgo en comparación que cuando resulta de riesgo moderado o alto. En comparación al OR calculado sin controlar las variables asociadas a la petición de pruebas de laboratorio adicionales, hubo una reducción de 6% adicional en la petición de pruebas, pasando de un OR de 0.07 a un OR de 0.01. Esto resulta lógico ya que fueron excluidas aquellas pacientes que tienen una tendencia a solicitar pruebas adicionales, independientemente del resultado del ultrasonido, y al mismo tiempo refuerza la idea de la importancia del resultado del ultrasonido en la petición de pruebas adicionales en aquellas mujeres que no cuentan con otros factores que las orillen a solicitar pruebas complementarias.

DISCUSIÓN

La correcta implementación de un programa de cribado de cromosomopatías gira en torno a dos ejes, los aspectos médicos técnico-biológicos y, por otro lado, los aspectos psico-sociales del paciente. En cuanto al primero, ha habido grandes avances en las técnicas ecográficas, bioquímicas y moleculares en los últimos cincuenta años. No obstante, actualmente coexisten diversas estrategias de cribado que ocasionan confusión en el personal médico no especializado, generando situaciones difíciles para médicos y pacientes.

El uso de la ecografía de 11 a 13 semanas como única herramienta de tamizaje es una práctica común pero poco reportada en la literatura. Las razones que explican que se use de esta manera, a pesar de que las recomendaciones por parte de el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras es realizar una PC⁴, generalmente responden a la falta de recursos o de la disponibilidad de la tecnología, como sucede muchos ámbitos de México. A pesar de la escasa información publicada, algunos autores han compartido su experiencia encontrando que el uso aislado de marcadores ecográficos es una buena alternativa a la PC.^{5,7}

Kagan KO y colaboradores³², han propuesto solicitar los marcadores bioquímicos de forma selectiva a los grupos de riesgo moderado, y no de forma universal, ya que a los embarazos debajo riesgo ecográfico no es necesario adicionarles pruebas y en los de alto riesgo ecográfico se recomienda una prueba invasiva. Con esta política contingente solo al 20% de las embarazadas se le realizarían los marcadores bioquímicos.³² Más aún, en embarazos múltiples, especialmente en los de alto orden, como los triples y cuádruples, el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras⁴ recomienda el uso aislado de los marcadores ecográficos ya que los analitos bioquímicos no son confiables en estos embarazos. Además, los marcadores ecográficos de semana 11 a 13, son fetos específicos, a

diferencia de los marcadores bioquímicos y el ADN prenatal que evalúan al embarazo múltiple como un todo.³³⁻³⁵

Existen, una infinidad de combinaciones y propuestas que mezclan distintas plataformas de tamizaje ecográfico, bioquímico y molecular, tanto de primer y segundo trimestre.^{36,37} Sin embargo, la estrategia más sencilla es el uso aislado de los marcadores ecográficos para cromosopatía durante las 11 a 13 semanas de gestación. Aunque la intención del presente estudio no fue establecer el grado de aceptabilidad que tiene el ultrasonido aislado como prueba de tamizaje para SD en nuestro ámbito, los resultados sugieren que una vez que los padres son informados sobre el desempeño de los marcadores ecográficos para SD, a la mayoría les parece que brindan suficiente información para lidiar con la incertidumbre propia de ser padres, sin requerir pruebas de laboratorio adicionales. Adoptar al ultrasonido como el punto de partida del tamizaje de SD, acarrearía beneficios económicos para quien asuma los costos del tamizaje, logísticos para las clínicas de diagnóstico prenatal y, mejorarían el respeto a la autonomía de los padres y a su derecho a la información y a decidir.

Con respecto a los aspectos psico-sociales, se reconoce que es importante que estas pruebas de cribado se acompañen de un asesoramiento. Este asesoramiento debe ser no directivo, privilegiando la autonomía del paciente y su derecho a la información. El asesoramiento debe incluir información completa y clara sobre los alcances, limitantes, ventajas y desventajas de las distintas opciones de cribado. Además, debe tomar en cuenta factores éticos, morales, religiosos, emocionales y económicos con el objetivo de individualizar de la mejor manera la selección de la prueba a realizar. Involucrar a los padres en el proceso de selección de la prueba idónea para cada paciente privilegia estos aspectos y, al mismo tiempo, aligera la carga de decisión al personal médico a cargo de la vigilancia prenatal.

Desafortunadamente, en la práctica clínica no se cuidan estos aspectos, lo que frecuentemente desemboca en situaciones difíciles tanto para los padres como para el personal de salud. Las razones por las cuales el asesoramiento como parte fundamental del tamizaje no se da de forma correcta son múltiples. Por un lado, están los sistemas de salud y los propios médicos que privilegian los aspectos técnico-biológicos, dejando de lado los tan importantes factores psico-sociales. La falta de personal calificado, la sobrecarga de pacientes, y la falta de interés por parte del personal de salud de abordar de forma humana el tamizaje de SD, reduciéndolo a un enfoque racionalista, son factores adicionales que minan la correcta aplicación de los programas de tamizaje para SD.

Por otro lado, están los futuros padres y madres que al igual que el personal de salud, no conocen la importancia que tiene su participación en el proceso de selección de la prueba de tamizaje para SD. Existen diversas investigaciones que apuntan a que los padres toman las recomendaciones del médico para el tamizaje de SD como ordenes que hay que cumplir más que como sugerencias o caminos a elegir.³⁸ Además, existe la tendencia humana por parte de los padres de generar expectativas desproporcionadas de los alcances de las tecnologías usadas para el tamizaje de SD.³⁹

Las preferencias de las pacientes con respecto a las pruebas prenatales han sido investigadas extensivamente. Hill y colaboradores⁴⁰, encontraron marcadas diferencias entre las preferencias de mujeres embarazadas en los nueve países incluidos en su estudio multicéntrico. Por lo que estos autores concluyen que la implementación de los programas de tamizaje para SD, deben de tomar en cuenta el contexto social de cada país, entre otros factores. El origen étnico, el tipo de religión y el estado emocional, entre otros factores parecen influir marcadamente en las preferencias de los padres en la selección de las pruebas de tamizaje para SD.²¹⁻²⁶

Con base en el conocimiento del carácter multifactorial que tiene la decisión de los padres, se propuso analizar seis variables que pudieran tener impacto en la selección de pruebas adicionales

al resultado del ultrasonido. El antecedente de reproducción asistida, los embarazos múltiples y un IMC elevado no mostraron asociación significativa con la petición de pruebas adicionales. Por el contrario, el antecedente de hijo previo con cromosomopatía, la presencia de comorbilidad y una edad materna elevada mostraron una asociación significativa con la petición de pruebas de laboratorio adicionales al ultrasonido. Estos últimos tres factores parecen reflejar el estado emocional que les condiciona a los padres estos antecedentes. Estos hallazgos son relevantes para el diseño de estrategias de asesoramiento y el manejo de la ansiedad en los padres.

Con el objetivo de discriminar si estos tres factores explicaran la asociación entre el resultado del ultrasonido y la petición de pruebas adicionales, se excluyeron del análisis todas las pacientes que contaron con al menos uno de estos antecedentes. Se obtuvo así un subgrupo de 842 embarazadas en quienes un resultado debajo riesgo ecográfico tuvo una disminución significativa en la petición de pruebas adicionales al ultrasonido. Es importante mencionar que antes de excluir las pacientes con los factores de riesgo significativos, el OR entre un resultado de bajo riesgo y la petición de estudios complementarios de laboratorio fue de 0.07, no obstante, una vez excluidas estas pacientes, el OR obtenido fue de 0.01, lo que refleja una disminución del 6% en la petición de estudios adicionales al ultrasonido. Por tanto, el resultado del ultrasonido parece ser un factor preponderante en la petición de estudios adicionales tanto de cribado como de diagnóstico para SD en el primer trimestre de la gestación.

En el futuro sería deseable diseñar estudios que evalúen con mayor profundidad los muy diversos factores que influyen la toma de decisión de los padres que son sometidos a pruebas de tamizaje, ya que una vez definidos se pueden diseñar intervenciones para individualizar la asesoría de las gestantes y sus parejas en población mexicana.^{24,41}

CONCLUSIONES

1. Un resultado de bajo riesgo ecográfico para SD, disminuye significativamente la solicitud por parte de los padres de pruebas de laboratorio destinadas a mejorar el tamizaje o establecer el diagnóstico de SD.
2. Los antecedentes de hijo previo con cromosomopatía, la presencia de comorbilidad y una edad materna de 35 años o más son factores que influyen significativamente en la petición de pruebas adicionales de laboratorio para mejorar el tamizaje o establecer el diagnóstico de SD.
3. El uso del ultrasonido de 11 a 13 semanas como método inicial de tamizaje para SD tiene ventajas logísticas y económicas para el sistema de salud. Además, su uso aislado de inicio privilegia la libertad de decisión de los pacientes y su autonomía. En este sentido y aunque la intención del presente trabajo no fue establecer el grado de aceptabilidad del tamizaje ecográfico en nuestra muestra, los resultados sugieren que, para la mayor parte de las madres y sus parejas, el ultrasonido aislado les brinda suficiente información como para lidiar con la incertidumbre propia de ser padres, en lo que respecta a riesgo para SD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Aug;48(2):256-68.
2. Beta J, Zhang W, Geris S, Kostiv V, Akolekar R. Procedure-related risk of miscarriage following chorionic villus sampling and amniocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Apr 12. doi: 10.1002/uog.20293 in press.
3. Cuckle H, Maymon R. Development of prenatal screening--A historical overview. *Semin Perinatol.* 2016 Feb;40(1):12-22.
4. [No authors listed]. Practice Bulletin No. 163 Summary: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2016 May;127(5):e123-e137.
5. Abele H, Wagner P, Sonek J, Hoopmann M, Brucker S, Artunc-Ulkumen B, Kagan KO. First trimester ultrasound screening for Down syndrome based on maternal age, fetal nuchal translucency and different combinations of the additional markers nasal bone, tricuspid and ductus venosus flow. *Prenat Diagn.* 2015 Dec;35(12):1182-6.
6. Wiechec M, Knafel A, Nocun A, Matyszkiewicz A, Juszcak M, Wiercinska E, Lata?a E. How Effective Is First-Trimester Screening for Trisomy 21 Based on Ultrasound Only? *Fetal Diagn Ther.* 2016;39(2):105-12.
7. Wiechec M, Nocun A, Knafel A, Wiercinska E, Sonek J, Rozmus-Warcholinska W, Orzechowski M, Stettner D, Plevak P. Combined screening test for trisomy 21 - is it as efficient as we believe? *J Perinat Med.* 2017 Feb 1;45(2):185-191.

8. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 15;3:CD012600.
9. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2009;33(3):259-64.
10. Wang PS, Rodgers SK, Horrow MM. Ultrasound of the First Trimester. *Radiol Clin North Am.* 2019 May;57(3):617-633.
11. Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, Hantoushzadeh S, Eslamian L, Marsoosi V, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free beta-hCG and PAPP-A: a 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39:528-34.
12. Gratacós E, Nicolaides K. Clinical perspective of cell-free DNA testing for fetal aneuploidies. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):151-5.
13. Mayen Molina DG, Baez Reyes M del R, Grether González P, Aizpuru Akel E, Aguinaga Ríos M, García Cavazos R, Gómez Arteaga GM; Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Genetic counseling in perinatal field. *Ginecol Obstet Mex.* 2009 Jan;77(1):S1-25.
14. Nykänen M, Vehviläinen-Julkunen K, Klemetti R. The expectations of antenatal screening and experiences of the first-trimester screening scan. *Midwifery.* 2017 Apr;47:15-21.
15. Lou S, Frumer M, Schlütter MM, Petersen OB, Vogel I, Nielsen CP. Experiences and expectations in the first trimester of pregnancy: a qualitative study. *Health Expect.* 2017 Dec;20(6):1320-1329.

16. Dahl K, Kesmodel U, Hvidman L, Olesen F. Informed consent: attitudes, knowledge and information concerning prenatal examinations. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(12):1414-9.
17. Gekas J, Gondry J, Mazur S, Cesbron P, Thepot F. Informed consent to serum screening for Down syndrome: are women given adequate information? *Prenat Diagn.* 1999 Jan;19(1):1-7.
18. Saiklang P, Skirton H. Quality of patient information leaflets for Down syndrome screening: A comparison between the UK and Thailand. *Nurs Health Sci.* 2015 Sep;17(3):313-22.
19. Skjøth MM, Draborg E, Lamont RF, Pedersen CD, Hansen HP, Ekstrøm CT, Jørgensen JS. Informed choice about Down syndrome screening - effect of an eHealth tool: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Dec;94(12):1327-36.
20. Chard RL, Norton ME. Genetic Counseling for Patients Considering Screening and Diagnosis for Chromosomal Abnormalities. *Clin Lab Med.* 2016 Jun;36(2):227-36.
21. Crombag NM, Boeije H, Iedema-Kuiper R, Schielen PC, Visser GH, Bensing JM. Reasons for accepting or declining Down syndrome screening in Dutch prospective mothers within the context of national policy and healthcare system characteristics: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016 May 26;16(1):121.
22. Ternby E, Axelsson O, Annerén G, Lindgren P, Ingvaldstad C. Why do pregnant women accept or decline prenatal diagnosis for Down syndrome? *J Community Genet.* 2016 Jul;7(3):237-42.
23. Farrell R, Hawkins A, Barragan D, Hudgins L, Taylor J. Knowledge, understanding, and uptake of noninvasive prenatal testing among Latina women. *Prenat Diagn.* 2015 Aug;35(8):748-53.
24. Darwiche J, Lawrence C, Vial Y, Wunder D, Stiefel F, Germond M, Despland JN, de Roten Y. Anxiety and psychological stress before prenatal screening in first-time. *Women Health.* 2014;54(5):474-85.

25. Belahcen A, Taloubi M, Chala S, Izgua AT, Alaoui AM. Mother's awareness and attitudes towards prenatal screening for Down syndrome in Muslim Moroccans. *Prenat Diagn.* 2014 Sep;34(9):821-30
26. Barrett AN, Advani HV, Chitty LS, Su LL, Biswas A, Tan WC, Hill M, Choolani M. Evaluation of preferences of women and healthcare professionals in Singapore for implementation of noninvasive prenatal testing for Down syndrome. *Singapore Med J.* 2016 Jun 29.
27. Sonek J, Nicolaides K. Additional first-trimester ultrasound markers. *Clin Lab Med.* 2010 Sep;30(3):573-92.
28. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:231–237
29. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, Tomlinson MW, Pereira L, Spitz JL, Holleman D, Cuckle H, Musci TJ, Wapner RJ. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1589-97.
30. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist . Green-top Guideline No. 8. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. June, 2010.
31. Cruz-Lemini M, Parra-Saavedra M, Borobio V, Bennisar M, Goncé A, Martínez JM, Borrell A. How to perform an amniocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Dec;44(6):727-31.
32. Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides KH. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Nov;36(5):542-7.

33. Sepulveda W, Wong AE, Casasbuenas A. Nuchal translucency and nasal bone in first-trimester ultrasound screening for aneuploidy in multiple pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Feb;33(2):152-6.
34. Cleary-Goldman J, Rebarber A, Krantz D, Hallahan T, Saltzman D. First-trimester screening with nasal bone in twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Sep;199(3):283.e1-3.
35. Hirshberg A, Dugoff L. First-trimester Ultrasound and Aneuploidy Screening in Multifetal Pregnancies. *Clin Obstet Gynecol.* 2015 Sep;58(3):559-73.
36. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Dukes K, Bianchi DW, Rudnicka AR, Hackshaw AK, Lambert-Messerlian G, Wald NJ, D'Alton ME; First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005 Nov 10;353(19):2001-11.
37. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess.* 2003;7(11):1-77.
38. Gottfredsdóttir H, Sandall J, Björnsdóttir K. This is just what you do when you are pregnant': a qualitative study of prospective parents in Iceland who accept nuchal translucency screening. *Midwifery.* 2009 Dec;25(6):711-20.
39. Lalor, J.G., Devane, D. Information, knowledge and expectations of the routine ultrasound scan. *Midwifery.* 2007 23, 13–22.
40. Hill M, Johnson JA, Langlois S, Lee H, Winsor S, Dineley B, Horniachek M, Lalatta F, Ronzoni L, Barrett AN, Advani HV, Choolani M, Rabinowitz R, Pajkrt E, van Schendel RV, Henneman L, Rommers W, Bilardo CM, Rendeiro P, Ribeiro MJ, Rocha J, Bay Lund IC, Petersen OB, Becher N, Vogel I, Stefánsdóttir V, Ingvarsdóttir S, Gottfredsdóttir H, Morris S, Chitty LS. Preferences for

prenatal tests for Down syndrome: an international comparison of the views of pregnant women and health professionals. *Eur J Hum Genet.* 2016 Jul;24(7):968-75.

41. Seror V, L'Haridon O, Bussi eres L, Malan V, Fries N, Vekemans M, Salomon LJ, Ville Y; SAFE 21 Study Group. Women's Attitudes Toward Invasive and Noninvasive Testing When Facing a High Risk of Fetal Down Syndrome. *JAMA Netw Open.* 2019 Mar 1;2(3):e191062.

ANEXO 1

CONDICIONES ÉTICAS DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO¹³

En relación con la(s) persona(s) que recibe(n) el asesoramiento, el consejero debe tener presente las necesidades de quien lo recibe. La relación entre el consejero y el asesorado debe estar basada en valores de cuidado y respeto a su autonomía, y tener presente su individualidad, bienestar y libertad, así como las tradiciones culturales, las circunstancias en el momento y sus sentimientos.

La información que se proporciona debe permitir a quien la escucha, ser capaz de tomar decisiones independientes, libres de imposiciones, a través de ofrecer información clara, ilustrando los hechos necesarios, clarificando las alternativas y anticipando consecuencias.

Las directrices éticas del asesoramiento genético son esencialmente las mismas que las de los actos médicos en general, debiendo basarse por tanto, en los siguientes puntos:

- Confidencialidad

La exigencia ética del secreto médico es aplicable también al asesoramiento genético con respecto a la información proporcionada por el consultante y la que se le da al mismo, teniendo en cuenta que tal obligación desaparece cuando la observancia del secreto puede ocasionar daños a terceras personas o a la sociedad.

Esta norma adquiere mayor importancia si consideramos que el incremento de las posibilidades para pruebas genéticas y de tamiz puede llevarnos a identificar personas sanas presintomáticas o con mayor riesgo a tener enfermedades hereditarias.

Un ejemplo podría ser que uno de los miembros de la pareja que acude solo a la consulta se negara a que su pareja supiera que él (o ella) es portador(a) de una mutación genética de graves consecuencias para la posible descendencia. Tal sería el caso de una mujer portadora de una enfermedad ligada al cromosoma «X» (hemofilia, distrofia muscular de Duchenne, etc.).

- Autonomía

En principio, la asistencia a la práctica del asesoramiento genético debe ser libre y voluntaria, sin coacción alguna. No obstante, puede haber situaciones en las que deba exigirse cierta renuncia a la libertad del individuo frente a terceros o frente a la sociedad; este último caso referido, por ejemplo, a la prospección o tamizaje genético de poblaciones humanas. Evidentemente, se trata de un tema muy delicado que no todos los autores aceptan.

- Información

La autonomía y la información constituyen la base del «consentimiento informado», requisito indispensable en la bioética clínica. La información debe ser clara (en un lenguaje que pueda entender un profano en la materia) y completa, teniendo en cuenta, no obstante, la propia psicología de los consultantes.

- Beneficencia

Es un principio hipocrático que establece que cualquier actuación médica debe hacerse pensando siempre en el beneficio del propio interesado. El principio de beneficencia es aplicable en muchas ocasiones en temas de asesoramiento genético; por ejemplo, en técnicas de reproducción asistida con donación de gametos (garantizando en la medida de lo posible la ausencia de anomalías genéticas en los donadores) o en programas de tamizaje o prospección genética, evitando en lo posible los errores diagnósticos (falsos negativos o falsos positivos).

- Justicia

Se refiere a la igualdad de oportunidades. Como un caso más de asistencia sanitaria, el asesoramiento genético debería estar al alcance de todos los ciudadanos sin discriminación alguna de tipo social, económica, racial o religiosa.

ANEXO 2

Exclusivo para pacientes que se realizarán Cálculo de Riesgo para Cromosomopatías.

Consentimiento informado: Autorizo a la Unidad de Evaluación Fetal y al personal que labora en ella, a que realicen los procedimientos necesarios para calcular mi riesgo individualizado de alteraciones cromosómicas como las trisomías 21, 18 y 13. Entiendo que estos procedimientos están encaminados a la medición de mi riesgo individualizado y que el diagnóstico certero únicamente se obtiene a través de métodos invasivos como la amniocentesis, o biopsia de vellosidades coriales.

¿ Tiene antecedentes de hijos con Síndrome de Down u otras cromosomopatías ? SI () NO ()

¿ Fuma ? SI () NO () ¿ Padece Diabetes ? SI () NO ()