



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ÁNGELES MÉXICO

**COMPARACIÓN DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL
TAMIZ GENÉTICO PRENATAL DEL PRIMER TRIMESTRE EN
PACIENTES EMBARAZADAS POR TÉCNICAS DE
REPRODUCCIÓN ASISTIDA VS CONCEPCIÓN NATURAL**

TESIS

Para obtener el título de

Especialista en Ginecología y Obstetricia

P R E S E N T A

DRA. ASTRID AZCÚNAGA FLORES

ASESOR DE TESIS

M. EN C. PALOMA NERI VIDAURRI

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. 2021



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.

Dr. Manuel Enrique Aguilera Real

Jefe de la División de Enseñanza Médica

Dr. Francisco Javier Borrajo Carbajal

Profesor Titular del curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

Dr. Miguel Antonio Ambás Argüelles

Profesor Adjunto del curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

M. en C. Paloma del Carmen Neri Vidaurri

Asesor de Tesis

Dra. Astrid Azcúnaga Flores

Residente de IV año de Ginecología y Obstetricia

Tabla de contenido

DEDICATORIA	1
AGRADECIMIENTOS	1
ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO	4
MATERIALES Y METODOS	4
RESULTADOS	4
DISCUSION Y CONCLUSIONES	5
ABSTRACT.....	6
ANALYZING THE PROBLEM AND OBJECTIVE	6
MATERIALS AND METHODS	6
RESULTS	6
DISCUSSION AND CONCLUSIONS:	7
INTRODUCCIÓN.....	8
MARCO TEÓRICO.....	9
Tamiz genético prenatal	9
Tamiz del primer trimestre.....	11
-Medición sistemática	11
Marcadores bioquímicos.....	13
-Proteína A placentaria (PAPP-A)	13
-Hormona gonadotropina coriónica humana fracción Beta (hCG-β).....	13
Sensibilidad de biomarcadores	14
Preparación de muestras.....	15
Resultado de Tamiz	15
-Tamiz negativo	15
-Tamiz positivo	16
Candidatas para tamizaje	16
Consejo prenatal.....	16
Limitantes del tamiz	17
-Ventajas vs desventajas	18

Historia natural de Trisomía 21, 18 y 13	18
Fecundación <i>In vitro</i>	19
Inyección intracitoplasmática	20
Biomarcadores en reproducción asistida	21
JUSTIFICACIÓN	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
-PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
HIPÓTESIS.....	22
-HIPOTESIS NULA.....	23
OBJETIVO.....	23
METODOLOGÍA	23
-TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	24
-LUGAR Y DURACIÓN	24
-PERODO DE ESTUDIO	24
-UNIVERSO	24
-AREA DE INVESTIGACIÓN	24
-INVESTIGADOR PRINCIPAL	25
-INSTITUCIONES PARTICIPANTES.....	25
-CRITERIOS DE INCLUSIÓN	26
-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	26
-ANALISIS ESTADISTICO	26
ANALISIS DE RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES.....	36
ANEXOS	37
-Ultrasonido	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

DEDICATORIA

Este trabajo va dedicado a todo médico ginecólogo, embriólogo, químico, etc. con interés en investigar más a fondo en el área de biología de la reproducción. A pesar de ser un área con muchos años de experiencia, hoy en día existe mucho por aprender y mejorar. La falta de investigación en problemáticas tan evidentes que se ven en los embarazos por reproducción asistida como es la falta de conocimiento de los falsos positivos en el tamiz genético prenatal, es una invitación para investigar más temas relacionados.

La biología de la reproducción se centra en lo más profundo de la endocrinología para poder entender el comportamiento hormonal del ser humano y así lograr resultados impresionantes como es la vida humana en situaciones donde se pensaba imposible crearla. Es por esta razón; que, al *jugar* con la fragilidad de la vida, se requiere de amplios conocimientos y estudios para poder brindarle el mejor trato humano a nuestros pacientes y disminuir iatrogenias.

AGRADECIMIENTOS

No puedo agradecer a nadie sin empezar por mis papás. Ambos han estado ahí, apoyándome desde el día uno. Me han guiado durante el transcurso de la vida para yo hacer mis propias decisiones de vida. Su apoyo en toda la carrera, preocupados por mi bienestar, mis desveladas y cansancio constante. Mi llegada a la CDMX que a pesar de la distancia y el trabajo; su apoyo continúa siendo incondicional.

A mi hermano por apoyarme e incitarme para entrar a la carrera de medicina y hacerme creer que soy capaz de todo si me lo propongo. A Juan por estar ahí desde el inicio con el estudio para pasar el ENARM y después en la residencia con su paciencia y apoyo incondicional. Por estar en mis mejores y peores momentos.

Profundamente agradecida con la Dra. Paloma Neri por su paciencia y dedicación como asesora de tesis. Le agradezco el tiempo que estuve fuera en el servicio social, sus videollamadas y correos para avanzarle a este trabajo. A la Lic. Erika por ayudarme con la base de datos y explicarme la estadística. Al Dr. Vielma por hacerme leer una y otra vez sobre el tema y decirme “que debo de profundizar hasta ser maestra en el tema”.

Agradezco a mis jefes de la residencia; la Dra. Pilar Velázquez, Dr. Francisco Borrajo y Dr. Miguel Ambás que con regaños, risas y anécdotas me ayudaron a crecer y a seguir adelante en la residencia. Su academia y grandes conocimientos de la Ginecología, pero, sobre todo; sus valores. Cada uno de ellos me enseñó desde su propia perspectiva a ver a un paciente y no una enfermedad, que hay que prepararse lo mejor posible, no por nosotros; si no por el paciente. Y sobre todas las cosas, hay que cuestionar. No quedarse con lo que nos dicen ya que puede no ser verdad.

Al Dr. Victor Manuel Olvera, mi maestro del servicio social que me provocaba crisis en quedarme a operar vs hacer tesis. Al final logré mis dos objetivos sacrificando en algunos momentos ambos. Me enseñó a trabajar duro, su pasión y entrega por la ginecología, el hospital y las pacientes me hizo ver el largo camino que tengo por descubrir y mejorar.

Por último; agradezco a mis compañeros residentes, los que estuvieron antes por admirarlos en algunos aspectos, pero también aprendiendo lo que no quiero ser. A los residentes que llegaron después, por el intercambio de conocimientos, el apoyo, ánimos y risas. A Lalo, Kris y Vero por encontrar un compañerismo y hermandad en este viaje de cuatro años. La amistad que logré con muchos lo apreciaré y será recordado siempre estos años como las anécdotas que uno como Dr. siempre cuenta. Las experiencias que me llevo estando con ellos y por todas las horas en las que convivimos me llevó a encontrar una familia en donde todos coincidimos con el mismo amor y mismo objetivo; el ser Ginecólogos.

ABREVIATURAS

ACOG: American College of Obstetrician and Gynecologist

CEERH: Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana

FIV: Fertilización *In vitro*

FSH: Hormona folículo estimulante

hGC- β libre: Hormona gonadotropina coriónica humana fracción Beta libre

ICSI: Inyección intracitoplasmática de espermatozoides

LH: Hormona luteinizante

MoM: múltiplos de la mediana

PAPP-A: Proteína A placentaria (PAPP-A)

RR: Riesgo relativo

T13: trisomía 13, Síndrome de Patau

T18: trisomía 18, Síndrome de Edwards

T21: Trisomía 21, Síndrome de Down

TN: translucencia nuchal

RESUMEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO: Los fetos obtenidos por fertilización *in vitro* parecen obtener valores alterados en los marcadores bioquímicos del tamiz genético prenatal del primer trimestre en comparación con los fetos concebidos espontáneamente. Por lo que, el objetivo del presente estudio es comparar los marcadores bioquímicos del tamiz genético prenatal del primer trimestre (dúo test) en pacientes embarazadas por técnicas de reproducción asistida vs concepción natural.

MATERIALES Y METODOS: Este es un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo. El presente estudio se realizó con parejas que acudieron al Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana (CEERH) del Hospital Ángeles México, CDMX y que cubrieron los criterios de inclusión y exclusión para el mismo. La población de estudio se dividió en 2 grupos: 1) parejas con embarazos espontáneos, las cuales fueron consideradas como grupo control. y 2) parejas que cumplieron el estudio básico de infertilidad y que obtuvieron embarazo por medio de técnicas de reproducción asistida de alta complejidad. Se obtuvieron los resultados de los marcadores bioquímicos estudio de tamiz genético prenatal del primer trimestre en ambos grupos y se realizó una base de datos, para corroborar si las diferencias en los resultados eran estadísticamente significativas y si existía un resultado muy diferente en los dúos test entre los embarazos espontaneo y los embarazos por fertilización *In vitro*. Para ello, se realizó un análisis estadístico en el cual se aplicó una prueba de Chi cuadrada con un alfa definido de 0.05, en donde valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS: Se incluyeron un total de 30 pacientes los cuales, 15 fueron pacientes con embarazo por fertilización *In vitro* y 15 de embarazo espontáneo. A las 30 pacientes se les realizó tamiz genético prenatal del primer trimestre (dúo test) comparando los valores de la MoM de hGC- β libre y la MoM de PAPP-A entre las pacientes con embarazo por medio

de FIV y embarazo espontáneo. Tomando 1 como valor de referencia, 4 mujeres (27%) y 6 (40%) del grupo de embarazo espontáneo y FIV, respectivamente, presentaron alteración de los MoMs de hGC- β libre (>1); asimismo, 7 mujeres (54%) y 6 (46%) del grupo de embarazo espontáneo y FIV, respectivamente, presentaron alteración de los MoMs de PAPP-A (>1). En cuanto a la edad en ambos grupos de estudio sí se encontraron diferencias significativas (32.4 ± 6.2 vs 36.1 ± 2.4 años), sin embargo, en cuanto a los valores las MoMs de hGC- β libre estos se vieron aumentados en el grupo de embarazos por *In vitro* (0.871 ± 0.495 vs 1.309 ± 1.180) y, por el contrario, los valores de PAPP-A se vieron disminuidos, comparados con el grupo control (1.104 ± 0.709 vs 0.920 ± 0.593). El riesgo relativo (RR) de presentar alteración en la mediana de las MoMs de hGC- β libre y PAPP-A fue de 1.8 y 0.7, respectivamente, sin mostrar significancia estadística.

DISCUSION Y CONCLUSIONES: De acuerdo a los resultados mostrados en el presente estudio se puede concluir que en los embarazos *In vitro*; los marcadores bioquímicos del dúo marcador (b-HCG libre y PAPP-A) están alterados muy posiblemente por todo los procesos en cuanto a manipulación y procesos de epigenética que involucran las técnicas de reproducción asistida, por lo cual, se debe de considerar para ajustar la MoM y poder calcular adecuadamente los marcadores bioquímicos del tamiz genético prenatal del primer trimestre y no obtener un tamiz con falsos positivos.

ABSTRACT

ANALYZING THE PROBLEM AND OBJECTIVE: *In vitro* fetuses tend to obtain altered serum values during the First-trimester screening markers in contrast with spontaneous pregnancies. This work's objective is to compare the screening markers on the first trimester (duo test) in pregnant women through *In vitro* fertilization vs natural conception pregnancy.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, observational, transverse, descriptive study. It was analyzed in this study, couples who assisted to Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana (CEERH) at Hospital Ángeles México in Mexico City and selected candidates who fulfilled the infertility inclusion and exclusion requirements. The study group was divided in two groups: 1) couples who obtained spontaneous pregnancy, in which was considered as control group and 2) couples who fulfilled the basic study of infertility and obtained a pregnancy with assisted reproduction technology. Screen tests were obtained and created a database. In order to corroborate if the results were statistically significant and if there was a different result between spontaneous and *In vitro* fertilizations, we realized a statistical analysis applying square Chi with an alfa defined as 0.05, where de values $p \leq 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS: 30 patients were included in which 15 had *In vitro* fertilization while the other 15 had spontaneous pregnancy. In all of the patients, the first trimester prenatal genetic screening (duo test) was performed, comparing free B-hGC MoM and PAPP-A MoM between the two groups. It was taken 1 as a reference value, where 4 women (27%) and 6 (40%) of the spontaneous and IVF respectably. An alteration was found in the MoMs in free b-hCG (>1), in 7 women (54%) and 6 (46%) of the spontaneous and IVF respectably presented alteration in PAPP-A MoMs (>1). In both study groups, there were significant difference (32.4 ± 6.2 vs 36.1 ± 2.4 years), while in PAPP-A results were diminished comparing with the control group (1.104 ± 0.709 vs 0.920 ± 0.593). As a result, the relative

risk (RR) of presenting the medium of the MoMs of free b-hCG and PAPP-A was 1.8 and 0.7 respectively without a statistically significant result.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS: In this present study, according to the results obtained, it can be concluded that pregnancies with *In vitro* fertilization, the biomarkers of the duo test (free b-hCG and PAPP-A) seemed to be altered due to embryo manipulation and epigenetic processes which assisted reproduction technology takes place. As a result, the MoMs should be adjusted before calculating, so that genetic screening in first trimester don't give false positive results.

INTRODUCCIÓN

El tamiz genético prenatal tiene como objetivo la detección de los defectos congénitos durante el embarazo. Un defecto congénito es aquella anomalía en el desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente en el momento del nacimiento, en donde en algunas ocasiones se manifiesta in útero o posteriormente en el recién nacido. Éste puede ser heredado o puede ser único o múltiple. Por otro lado, el tamiz prenatal es una estimación de riesgos anormales cromosómicas que se miden mediante un cribado de gestaciones de bajo riesgo incluyendo un asesoramiento genético con otras gestaciones de alto riesgo con la suma de procedimientos diagnósticos invasivos para poder realizar los estudios citogenéticos.¹

El objetivo principal de asesoramiento genético consiste en determinar el riesgo de un resultado reproductivo desfavorable y ofrecer asesoramiento y medidas para su prevención.¹

Se debe realizar como rutina a todas las gestantes sin importar su edad inclusive en aquellas pacientes donde se le desconoce algún riesgo aumentado de anomalía cromosómica prenatal y debe ser antes de las 13.6 semanas de gestación.¹

MARCO TEÓRICO

Tamiz genético prenatal

El principal objetivo de un tamiz es identificar a una población usando una o más pruebas de detección específicas y definir el valor de corte para identificar individuos de la población que se encuentren en un riesgo elevado para un padecimiento. Cuando se utiliza el tamiz para un padecimiento; se debe realizar únicamente cuando éste se considera grave como para requerir una intervención. Los marcadores utilizados en el tamiz deben ser capaces de identificar una proporción significativa de las personas afectadas con un mínimo de fallas en la identificación de personas no afectadas. Como consecuencia, se debe contar con una prueba confirmatoria para definir si la persona con tamiz positivo verdaderamente tiene el padecimiento y así realizarle una intervención disponible.³

El tamiz genético prenatal cuenta con múltiples marcadores contando como factor principal la edad materna aunado a pruebas bioquímicas y puede o no incluir un estudio ultrasonográfico para evaluar riesgo del feto para padecer Síndrome de Down, trisomía 18, 13 y defectos del tubo neural.³

El tamiz de primer trimestre se realiza entre las semanas 11.0 y 13.6 de gestación. Durante este periodo, se realiza el tamiz combinado que lo conforma los marcadores bioquímicos; PAPP-A y hGC- β libre, en conjunto con la translucencia nucal (TN). Con estas pruebas se logra identificar desde el primer trimestre 85–90% de los fetos afectados. No obstante, el tamiz bioquímico del primer trimestre no detecta defectos del tubo neural.^{3,4} (Figura 1.)

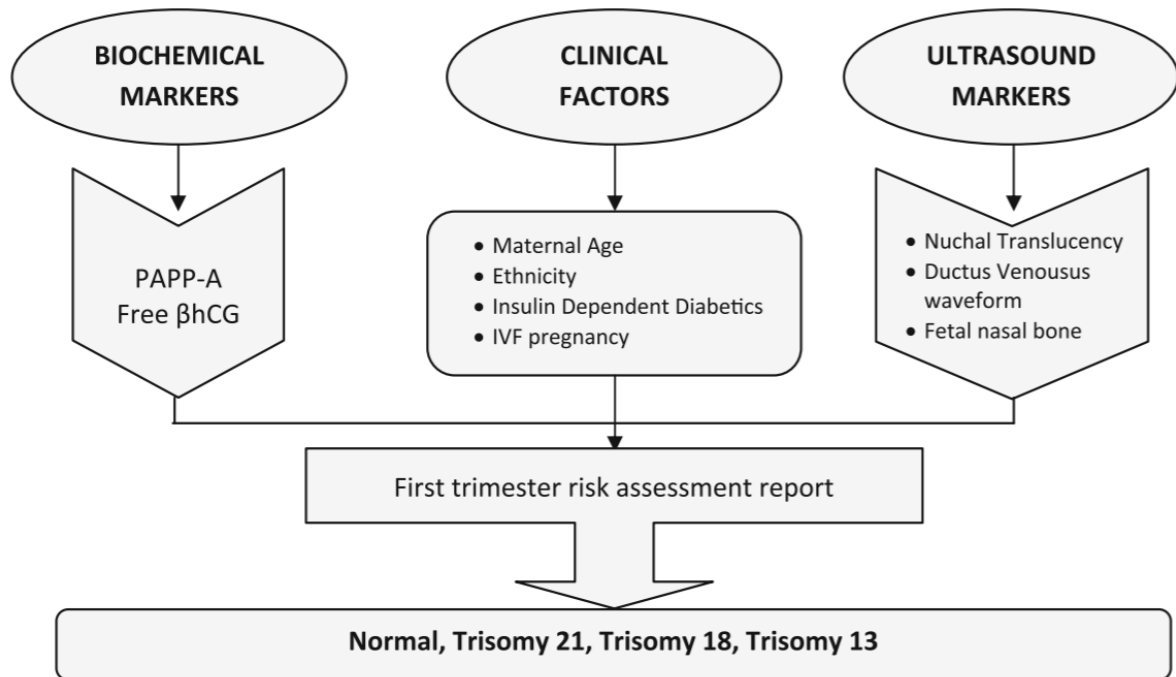


Figura 1. S. Shiefa, M. Amargandhi, et al. Los tres marcadores principales que sirven como factores pronósticos para embarazo normal, Trisomía 21, Trisomía 18 o Trisomía 13.²

En caso de un tamiz positivo a las 11- 13.6 semanas de gestación, se recomienda realizar después el tamiz del segundo trimestre. Este es un estudio más completo que considera un cuádruple marcador y es recomendable utilizarlo junto con ultrasonido para definir la edad gestacional y verificar el riesgo para trisomías y defectos del tubo neural. Se recomienda realizarlo entre la semana 16 y 18 en caso de requerir amniocentesis si éste resulta positivo, pero se puede realizar hasta la semana 20.6.³

Un tamiz es positivo cuando uno o más de los marcadores estudiados se encuentran por arriba del valor de corte establecido. El resultado se expresa como un riesgo o probabilidad de que la condición esté presente en el feto desde el inicio del embarazo.³

El estudio combinado PAPP-A y hGC- β libre se puede realizar a partir de las 9.0 semanas y el ultrasonido después. De ser positivo se confirma por medio de biopsias de vellosidades coriales para un diagnóstico definitivo.

Antes de las 15 semanas de gestación el estudio para amniocentesis está contraindicado y tiene un riesgo de pérdida fetal en 1/200 casos.^{3,2}

Tamiz del primer trimestre

-Medición sistemática

Existe una medición sistemática para biomarcadores encontrados en el suero materno del primer trimestre que son: la subunidad beta libre de la gonadotropina coriónica (hGC- β libre) y la proteína polipeptídica A asociada al embarazo (PAPP-A).³ Para medir las concentraciones de PAPP-A o de hGC- β libre es por la conversión de múltiplos de la mediana (MoM) de acuerdo a la edad gestacional del embarazo. El valor MoM es obtenido dividiendo el valor del marcador obtenido por la mediana del valor entre la población de la misma edad gestacional en el laboratorio en el que se realiza. En un embarazo sano; los niveles séricos de PAPP-A incrementa exponencialmente, mientras que la fracción beta disminuye a partir de las semanas 10 a 14 de la gestación. Por ejemplo; un PAPP-A MoM por debajo de 0.5 y una fracción beta con MoM por arriba de 1.5, más una translucencia nucal aumentada en las semanas 11-13.6 de la gestación es indicación de probable trisomía.⁵ (Figura 2.)

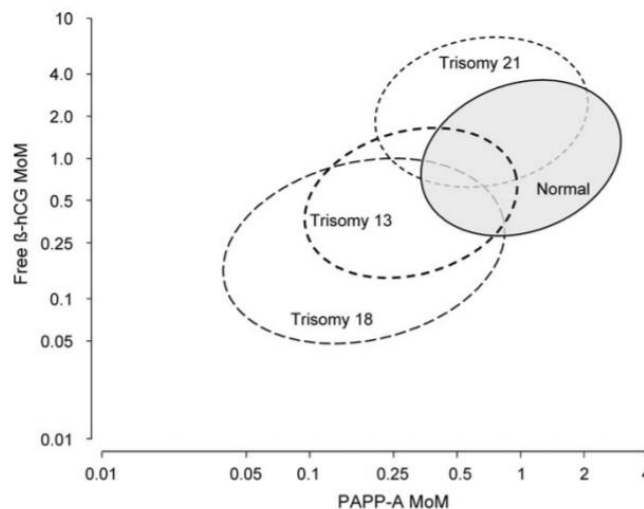


Figura 2. distribución de los valores MoM en hGC- β libre y PAPP-A en fetos normales (circulo gris) y fetos con trisomías 21 (T21), 18 (T18) y 13 (T13).⁶

El tamiz combinado requiere de la interpretación de ultrasonido para tomar la medida de la translucencia nugal y longitud cráneo caudal (LCC). Si se utiliza la translucencia nugal como único marcador, se ha visto que tiene un índice de detección para Síndrome de Down del 69% al 75% con un índice de falsos positivos (IFP) del 5% al 8.1% lo cual es bajo y no se recomienda usar de manera aislada como tamiz. Por otro lado, la TN se asocia con otras cromosomopatías numéricas y con anomalías fetales tales como cardiopatía, hernia diafragmática y algunas enfermedades monogénicas, particularmente aquellas que cursan con disminución de los movimientos fetales; el hallazgo de TN aumentada (3.5 mm o mayor) y cariotipo normal en el primer trimestre de la gestación obliga a ofrecer un ultrasonido detallado en la semana 18 y una ecocardiografía fetal. El uso de los marcadores bioquímicos del primer trimestre (PAPP-A y hGC- β libre) en combinación con la edad materna (EM) dan un índice de detección para T21 del 61% con un índice de falsos positivos del 5% lo que es muy bajo, razón por la cual no se utilizan de manera aislada sino únicamente en conjunto con la translucencia nugal. El tamiz de primer trimestre que incluye la EM, la TN y los marcadores bioquímicos da un índice de detección para T21 del 83% con un índice de falso positivo del 5% y una línea de corte de 1:300 al nacimiento.³ (Tabla 1.)

TAMIZAJE	TD(%)	TFP (%)
Solo edad materna (EM)	30.5	5
EM+ hGC- β libre+ PAPP-A	59.8	5
EM + TN	79.3	5
EM+TN+ hGC- β libre+ PAPP-A	90.2	5

Tabla 1. Tamiz genético prenatal del primer trimestre. TD: tasa de detección, TFP: tasa de falsos positivos.⁷

Marcadores bioquímicos

-Proteína A placentaria (PAPP-A)

La proteína A placentaria asociada al embarazo (PAPP-A) es una glicoproteína secretada por la placenta que se libera a la circulación materna durante el embarazo y puede ser detectada en la sangre materna. Se trata de un tipo de metaloproteasa producida principalmente en el trofoblasto de la placenta y que aumenta su concentración hasta el final del embarazo. Su función principal es su acción proteolítica contra la IGFBP por sus siglas en inglés; *insulin-like growth factor binding protein*, permitiendo la liberación del factor de crecimiento insulínico (IGF). Éste promueve la mitosis celular, la diferenciación y el control de la invasión trofoblástica de la decidua. Si el nivel de PAPP-A está disminuida, la IGF permanece en su forma inactiva, llevando a un crecimiento fetal y placentario disminuido. Se considera por tanto un buen reflejo de la función placentaria, por lo que es utilizado como marcador de complicaciones relacionadas a la placentación como puede ser hipertensión gestacional, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) o defectos de pared abdominal fetal.^{8,9}

Entre otros datos, en estados de no embarazo, la PAPP-A es un marcador independiente de angina inestable e infarto agudo de miocardio.¹⁰

Prueba anormal: prueba de cribado positivo; RCIU, defectos de pared abdominal y del tubo neural, trisomía 21 y 18. Coronopatía aterosclerótica (en no embarazadas).¹⁰

-Hormona gonadotropina coriónica humana fracción Beta (hCG-β)

La hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) es una proteína sintetizada principalmente por los tejidos embrionarios; está constituida por 2 cadenas de aminoácidos denominadas alfa (α) y beta (β). La subunidad α es común a otras hormonas como la hormona luteinizante (LH), la estimulante del folículo (FSH), la tirotrópina hipofisaria (TSH); mientras que la β es diferente a cada otra hormona y es quien le confiere la especificidad.¹¹

La hCG es un biomarcador importante para la detección de embarazo y complicaciones relacionadas del embarazo, así como también es un marcador tumoral. Se utiliza como tamiz principal para síndrome de Down y riesgo de preeclampsia. En su forma heterodinámica se produce exclusivamente en el trofoblasto por el citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto de la placenta madura.¹² hCG es utilizada para el mantenimiento del embarazo durante el primer trimestre y además ejerce múltiples funciones en la placenta, útero y fetales. Algunas de estas funciones son el crecimiento de células del sincitiotrofoblasto, crecimiento y diferenciación mitótica del endometrio, inmunosupresión local del sistema inmune materno y modula la morfología uterina.²

La hCG alfa libre se encuentra en <10% del total de la hCG circulante durante el primer trimestre. Durante el embarazo, ésta va aumentando encontrándose hasta en un 30 a 60% a término.¹²

Niveles de hCG fracción beta se encuentra aumentada hasta en un 50% más en embarazos con trisomía 21 (T21) a comparación de embarazos euploides. La fracción beta puede reportarse en su forma libre o total. El tamizaje de hCG- β *libre* para T21 es efectiva a partir de las 9.0 a 13.6 semanas de gestación y los resultados mejoran de acuerdo avanza el embarazo. La hCG *total* es efectiva a partir de las 11.0 a 13.6 semanas de gestación y aumenta su especificidad de acuerdo avanza el embarazo.¹³

No existe consenso para decir en qué momento de las semanas entre las 11.0 a 13.6 sea mejor para realizar los estudios.¹³

Sensibilidad de biomarcadores

La hCG- β *libre* tiende a estar elevada y la PAPP-A deprimida en casos de Síndrome de Down. El promedio de HCG- β en T21 ha sido estimado en 1,9 MoM y del PAPP-A de 0,44 MoM.¹¹

En el primer trimestre la PAPP-A parece ser más sensible, la hGC- β libre es sensible en las semanas 8-13 de gestación. Si se combinan las 2 pruebas la sensibilidad para detectar T21 es 60 % con tasa de falsa positiva de 5 % en poblaciones no seleccionadas en < 35 años de edad, hallazgos similares a los reportados para el segundo trimestre.¹¹

En casos de T18 y T13 los niveles séricos maternos de hGC- β libre y PAPP-A en el primer trimestre están disminuidos, mientras que los fetos con anomalías cromosómicas la hGC- β libre es normal, con PAPP-A baja.¹¹

Preparación de muestras

Ambos marcadores bioquímicos son detectables en la circulación materna. Por lo que, posterior a la toma de sangre, los niveles de los biomarcadores se pueden medir una hora después de la centrifugación de una muestra sanguínea. El suero queda refrigerado y se puede realizar el estudio en el laboratorio hasta por una semana. Cada biomarcador se mide usando tecnología de inmunoensayo por métodos automatizados.¹⁴

Resultado de Tamiz

-Tamiz negativo

Un tamiz negativo significa feto con bajo riesgo de trisomías 13, 18 y 21 principalmente. El laboratorio mostrará un resultado como <1 en 250. Este resultado no excluye trisomías o la posibilidad de feto sin cromosomopatía que no son detectable por los biomarcadores utilizados, pero sí diagnosticado por medio de estudios específicos. En consulta, no se debe dar el resultado como “normal” o “negativo” ya que los padres pueden interpretar el término como feto cariotípicamente sano. Simplemente se les aconseja a los padres a no realizar un estudio diagnóstico por su baja incidencia de trisomía.¹⁴

-Tamiz positivo

Un tamiz con resultado positivo significa feto con alto riesgo para Síndrome de Down o trisomía 18 o 13. Se demostrará como un resultado ≥ 1 en 250. Se le realiza un riesgo de acuerdo a la edad materna iniciando a partir de 1 en 390 y si en el tamiz da un resultado como igual o mayor a 1 en 390 se entenderá como un resultado positivo. Al paciente de igual manera, no se le dice “resultado positivo” se le debe explicar el significado de la numeración dando a entender un mayor riesgo para trisomía y la recomendación para realizar un diagnóstico definitivo.¹⁴

Una vez realizados los biomarcadores no se deben repetir. El repetir estudios solamente incrementará ligeramente la detección de resultados, pero no se justifica por la probabilidad de confundir a los padres con resultados positivos o negativos que pueden ser falsos sin haber realizado un diagnóstico certero. Se puede verificar si hubo un error en la edad de la madre, peso, edad gestacional o antecedentes familiares que pudieran alterar el cálculo de riesgos. En caso de no haberse realizado un ultrasonido, se recomienda realizarlo para confirmar edad gestacional y excluir anomalías anatómicas en feto.¹⁴

Candidatas para tamizaje

La ACOG refiere que todas las mujeres embarazadas son candidatas para el tamiz prenatal sin importar su edad, con o sin riesgo de aneuploidía y que tienen el derecho de realizarse un estudio diagnóstico sin la necesidad de pasar por un tamiz prenatal.¹⁵

Consejo prenatal

La clave principal para un asesoramiento sobre el tamiz de las 11 a 13.6 semanas es promover una explicación sencilla y completa para que los padres decidan realizarla o no. Se les debe explicar que es una decisión voluntaria. Deben entender los riesgos, limitaciones y beneficios del estudio, pero sobre todo que se trata de un tamiz neonatal y no un diagnóstico como tal.

Este asesoramiento prenatal se les puede brindar a los padres individualmente o en una sesión de grupo ya sea con genetista, materno fetal, ginecólogo y o con familiares de la pareja.

Requisitos que se les debe de brindar a los padres:

- Explicar la diferencia entre un tamiz y un diagnóstico.
- Consecuencias de realizar el tamiz y consecuencias de requerir un procedimiento diagnóstico.
- Describir ampliamente el tamiz y diagnósticos en cuanto a costos, cuales se pueden realizar, limitaciones y porcentaje de detecciones.
- Opción de no realizar ningún estudio.
- Opción de no realizar tamiz, pero sí estudios diagnósticos.
- Informar sobre el tiempo necesario para obtener los resultados entre un tamiz y un diagnóstico.
- Las implicaciones de tener un feto con síndrome de Down u otra aneuploidía.
- La opción de concluir el embarazo ya sea con médico tratante o centro especializado, incluyendo consecuencias y riesgos.
- Opción de continuar el embarazo después del diagnóstico incluyendo asesoramiento del embarazo, manejo del parto, cuidado pediátrico y apoyo psicológico para la familia.

Se debe documentar en el expediente el día en que se le brindó información a la paciente y en el momento en que aceptó o declinó realizarse el tamiz.¹⁵

Limitantes del tamiz

Las limitantes del tamiz de primer trimestre incluyen la disponibilidad y reproducibilidad de los marcadores bioquímicos, así como la disponibilidad de la biopsia de vellosidades coriales como prueba diagnóstica en los casos de tamiz positivo.

En México muy pocos centros ofrecen el tamiz combinado del primer trimestre y son pocos los centros en donde se practica la biopsia de vellosidades coriales. En los embarazos múltiples con un feto afectado por Síndrome de Down o trisomía 18 no se puede definir con precisión el punto crítico o de corte respecto a los valores séricos maternos de la PAPP-A y la hGC- β libre, por lo que en estos casos debe utilizarse únicamente la medida de la TN.³

-Ventajas vs desventajas

Algunas ventajas de realizar los marcadores bioquímicos constan en el asesoramiento temprano y diagnóstico temprano de anomalías fetales. Le da a la pareja mayor tiempo para decidir asesoramiento especializado en cuanto al nacimiento del bebé o en algunos casos para terminación del embarazo de forma segura.¹⁵

Las desventajas son la identificación del feto con Síndrome de Down se hubiera perdido espontáneamente en un 15% entre la semana 11 y 16 de la gestación, comparado en <2% de los embarazos euploides. En caso de que una pareja decida la terminación del embarazo en ese momento el riesgo de terminar un embarazo de feto sano. A pesar de que la mayoría de los resultados de tamiz positivo resultan fetos sanos, la ansiedad reduce cuando un diagnóstico resulta feto sano. Sin embargo; mujeres con falsos positivos en un embarazo tienden a no querer realizarse un tamiz en su embarazo subsecuente. Por otro lado, un resultado negativo también puede crear ansiedad en la mujer por la posibilidad de un falso negativo.¹⁵

Historia natural de Trisomía 21, 18 y 13

Los óbitos fetales son comunes en fetos con trisomías. La T18 tiene el mayor riesgo de óbito seguido por T13 y finalmente T21. Para T21 se estima un riesgo natural de óbito entre la toma de muestra de vellosidades coriónica al nacimiento con una incidencia de 30 a 50%. De la semana 24 al nacimiento una incidencia de 7.4% de muerte fetal. La causa principal de estas pérdidas es por anomalías estructurales y función placentaria.

Por otro lado, en la T18 la muerte fetal espontánea se presenta en un 70% para las 12 semanas y 65% del resto no progresará después de las 18 semanas. Un 33% restante será óbito al momento del parto. Para T13, 50% fallecerá antes de las 12 semanas y 43% para las 18 semanas. Solamente un 16% del restante será óbito al nacimiento.¹⁵

Fecundación *In vitro*

Fecundación *In vitro* (FIV) es una técnica de reproducción asistida que consiste en la fecundación del ovocito en condiciones de cultivo llamado *In vitro*. Esto se realiza previo a la obtención y preparación de los gametos para posteriormente transferir los embriones a la cavidad uterina o a las trompas de Falopio.¹⁶

La FIV se desarrolló inicialmente como tratamiento de la esterilidad tubárica grave, pero actualmente este procedimiento está indicado como tratamiento para uno o más factores de esterilidad tanto de origen femenino como masculino y que no puedan ser tratados de otra manera como puede ser obstrucción tubárica, endometriosis, azoospermia, edad materna avanzada e insuficiencia ovárica.^{16, 17}

Los embarazos realizados por FIV tienen más riesgo de hemorragia del tercer trimestre, anomalías congénitas, enfermedades hipertensivas del embarazo, ruptura prematura de membranas, cesárea, bajo peso al nacer, mortalidad perinatal, parto pretérmino, diabetes gestacional, inducción del trabajo de parto y pequeño para la edad gestacional. Estas patologías suceden principalmente por una implantación anormal de la placenta, al igual que por un desequilibrio hormonal. El riesgo alto de preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y las enfermedades hipertensivas del embarazo descritas en embarazos tanto por FIV, como en embarazos espontáneos se puede diagnosticar riesgo de padecerlas cuando la fracción beta y PAPP-A están disminuidas.¹⁷

Se desconoce actualmente el factor causante de la implantación anormal de placenta. Existen teorías en donde hay alguna alteración durante el manejo preconcepcional como puede ser durante los protocolos farmacológicos, micromanipulación de embriones, selección de gametos, implantación del blastocito, implantación de un único blastocito o múltiple, blastocitos frescos o congelados, congelado lento o vitrificación o donación de embriones.¹⁷

Inyección intracitoplasmática

La inyección intracitoplasmática (ICSI) se refiere a una técnica en donde un solo espermatozoide se inyecta directamente hacia el citoplasma maduro del ovocito. Este procedimiento puede ser parte del ciclo de la fertilización *In vitro* mas no siempre es utilizado. Principalmente provee un método efectivo de fertilización en hombres con un estado espermática subóptima o que experimenta una taza baja o nula de fertilización después de FIV convencional.¹⁸

ICSI se aplicó en gametos humanos en 1988. Primero se utilizó como fracaso de fertilización standard con FIV o cuando había pocos espermias disponibles. Los primeros embarazos fueron reportados en Bélgica en 1992. Esta técnica ha demostrado mayores índices de embarazos previo a la micromanipulación de técnicas y producción de más embriones con mayor incidencia de implantación. La capacidad de ICSI permite casi cualquier tipo de espermatozoide en fertilizar un ovocito y ha hecho de este tratamiento como uno de los más exitosos cuando la causa de infantilización es masculina. en 2016, FIV e ICSI fueron el 66% del método utilizado como tecnología de reproducción asistida en estados unidos.¹⁸

Biomarcadores en reproducción asistida

En los últimos años, se ha observado que fetos obtenidos por FIV tienen niveles de los biomarcadores afectados; igualando los niveles parecidos a T21, obteniendo valores de hGC- β libre aumentadas y PAPP-A disminuidos. De manera que; para estos casos, se debe realizar ajustes de los valores de la MoM, de no hacer esto, se estima que 50% de los fetos presentan tamiz positivo. Se recomienda informar a los laboratorios los casos de embarazos obtenidos por FIV ajustar la MoM y así no solicitar procedimientos invasivos para un diagnóstico final.¹³

G.M. Messerlain, G.E. Palomaki; en un estudio de meta-análisis con 27 pacientes embarazadas bajo fertilización *In vitro*; se les realizó una medición de TN, hGC- β libre y PAPP-A. Encontraron una disminución del 15% en valores de PAPP-A a comparación de embarazos espontáneos (riesgo relativo [RR] 0.85%, 95%). Para hGC- β libre no se encontró aumentada ni disminuida en embarazos con FIV (RR 1.03, 95%). La translucencia nuchal no se vio afectada en embarazos con FIV.¹³

Existen múltiples formas de reproducción asistida donde también se ha visto cambios en los valores de la MoM como en caso de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), donación de ovocitos, inducción de la ovulación o inseminación intrauterina. Resulta complicado el ajustar los valores de la MoM de acuerdo a cada método utilizado ya que existen muy pocos estudios al respecto, por lo que al momento solo se reportan en el laboratorio en caso de haber sido por medio de FIV, aun así, se ha visto que estos ajustes afectan muy poco el resultado de riesgo final en el tamiz. El único caso donde se podrá afectar ampliamente el resultado sería en caso de ovodonación de una joven hacia una mujer añosa, en donde se verá reflejada la edad de la paciente menor a la edad real de la paciente.¹³

JUSTIFICACIÓN

Todo embarazo *In vitro* se considera de alto riesgo. A pesar de todos los cuidados que se pueden tener durante cada trimestre, poco se ha estudiado sobre el porcentaje de alteraciones que aparecen durante la semana 11-13.6. De estas alteraciones se podrían estudiar si efectivamente estos productos terminarán con alguna malformación o alteración al momento del nacimiento. Este estudio pretende observar si efectivamente existen diferencias en los valores de los marcadores bioquímicos del tamiz genético prenatal en embarazos *In vitro* que en embarazos espontáneos

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los fetos reproducidos *In vitro* tienen mayor probabilidad de obtener una alteración en el tamiz gestacional del primer trimestre (dúo test) a comparación de los fetos que fueron mediante concepción natural.

-PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe mayor riesgo de alteración en el tamiz gestacional del primer trimestre, en fetos obtenidos por fertilización *In vitro* a comparación de fetos espontáneos?

HIPÓTESIS

Los fetos obtenidos por fertilización *In vitro* tienen mayor probabilidad obtener valores aumentados tanto en el PAPP-A como en la hGC- β libre. Por otro lado, los fetos espontáneos tendrán menos probabilidad de tener un aumento tanto en las cifras de PAPP-A como en la hGC- β libre.

-HIPOTESIS NULA

Los fetos concebidos por fertilización *In vitro* tienen menor tendencia de tener valores altos a comparación de los fetos concebidos de manera espontánea.

OBJETIVO

Comparar los marcadores bioquímicos del tamiz genético prenatal del primer trimestre en pacientes embarazadas por técnicas de reproducción asistida de alta complejidad como fertilización *In vitro* vs concepción natural.

METODOLOGÍA

Este es un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo que se realizó con parejas que acudieron al Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana (CEERH) del Hospital Ángeles México, CDMX y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión para este trabajo. La población de estudio se dividió en 2 grupos: 1) parejas con embarazos espontáneos, las cuales fueron consideradas como grupo control y 2) parejas que cumplieron el estudio básico de infertilidad y que obtuvieron embarazo por medio de técnicas de reproducción asistida de alta complejidad. Se obtuvieron los resultados de los marcadores bioquímicos estudio de tamiz genético prenatal del primer trimestre en ambos grupos y se realizó una base de datos.

-TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

-LUGAR Y DURACIÓN

La recolección de datos se realizó en el CEERH, que es una organización de carácter privado, conformado por grupo de profesionales, especialistas en Ginecología y Obstetricia, Biología de la Reproducción y Andrología.

-PERIODO DE ESTUDIO

29 de agosto de 2018 a 26 de junio de 2021

-UNIVERSO

- Parejas que acudieron al CEERH del Hospital Ángeles México, candidatas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, que cumplieron el estudio de fertilización *In vitro* y que se realizaron el tamiz genético prenatal; dúo test durante las 11.0 a 13.6 semanas de gestación.
- Parejas que acudieron al CEERH del Hospital Ángeles México que tuvieron embarazos espontáneos

-AREA DE INVESTIGACIÓN

Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción humana (CEERH); Clínica de Biología de la Reproducción.

-INVESTIGADOR PRINCIPAL

- Nombre: Dra. Astrid Azcúnaga Flores
Cargo: Médico residente de cuarto año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital Ángeles México
- Asesor de Tesis: M. en C. Paloma Neri Vidaurri
- Cargo: director de laboratorio de Reproducción Asistida del Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana.

-DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES

- Departamento de educación Médica del Hospital Ángeles México
 - Profesor titular del curso: Dr. Francisco Javier Borrajo Carbajal
 - Profesor titular adjunto del curso: Dr. Miguel Antonio Ambás Argüelles
- Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana
 - Director del CEERH: Dr. Ranferi Gaona Arreola
 - Subdirector del CEERH: Dr. Alberto Vielma Valdez
 - Director de laboratorio de Reproducción Asistida del CEERH: M. en C. Paloma Neri Vidaurri

-INSTITUCIONES PARTICIPANTES

- Universidad Nacional Autónoma de México
- Hospital Ángeles México
- Centro de Reproducción Asistida del Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana.

-CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes FIV/ ICSI:

- Pacientes de todas las edades reproductivas.
- Pacientes con todos los factores de infertilidad
- Pacientes con técnica *In vitro*
- Pacientes sin donación de semen
- Embarazo único

Pacientes con embarazo espontáneo:

- Pacientes de todas las edades reproductivas
- Pacientes sin uso de técnica de fertilización
- Embarazo único

-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Ovodonaciones
- Inseminación espermática
- Donación espermática

-ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para corroborar si las diferencias en los resultados fueron estadísticamente significativas y si existe un resultado muy diferente en los dúos test entre los embarazos espontaneo y los embarazos por fertilización *In vitro*. Se realizó un análisis estadístico en el cual se aplicó una prueba de Chi cuadrada con una alfa definido de 0.05, en donde valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

A continuación, se muestran las bases de datos elaboradas para cada grupo de estudio (TABLA 2 Y 3). Entre los principales datos se encuentran la edad de la paciente, la edad gestacional y resultados de los marcadores bioquímicos del tamiz dúo marcador.

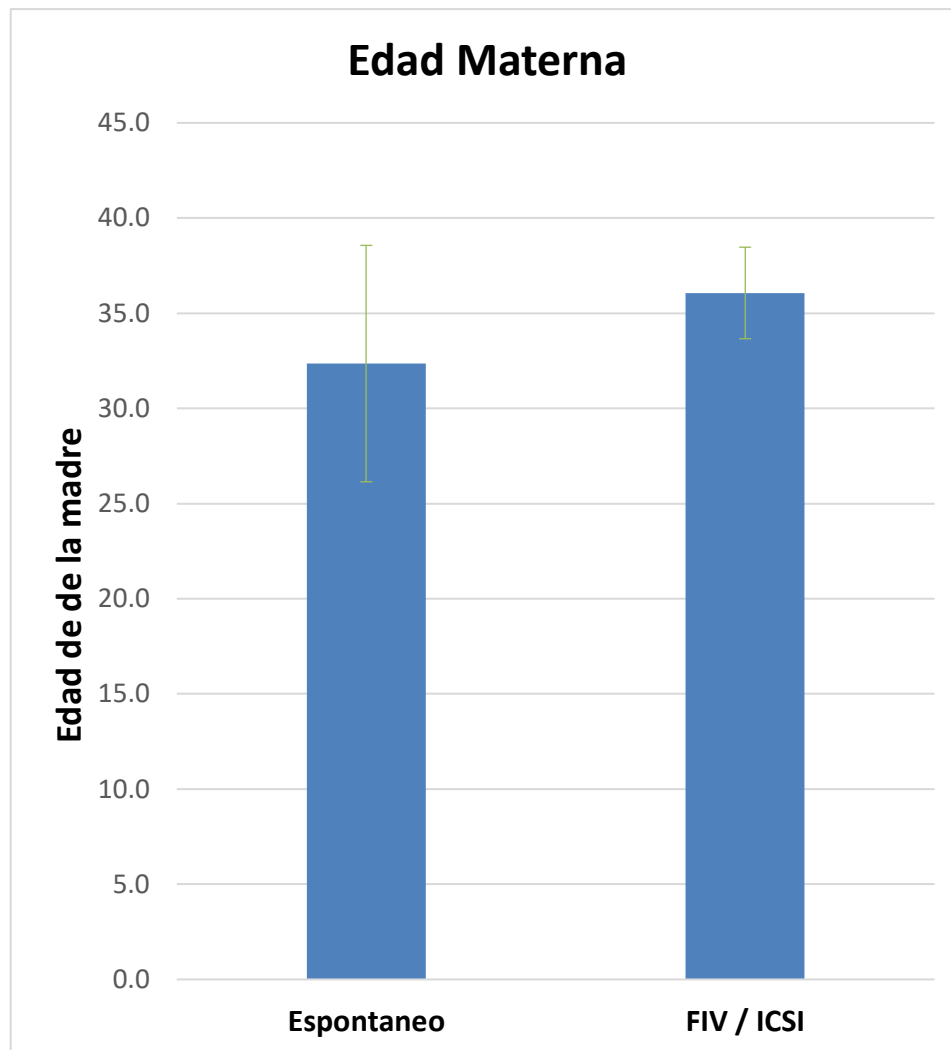
No	Fecha	Fecha nacimiento	Edad	FUM	Edad gestacional	hGC- β libre		PAPP-A	
						UI/L	MoMs	UI/L	MoMs
1	29/09/2018	11/04/1980	38	30/06/2018	13 s 0 d	63.9669	2.43	3.3422	0.879
2	09/11/2018	12/08/1982	36	16/08/2018	12 s 1 d	20.1732	0.525	2.6057	1.042
3	29/11/2018	12/01/1983	35	02/09/2018	12 s 4 d	21.5727	0.582	5.8704	2.644
4	16/04/2019	21/04/1984	34	23/01/2019	11 s 6 d	14.1096	0.479	0.9229	0.452
5	01/10/2019	17/09/1982	37	09/07/2019	12 s 0 d	27.8156	0.792	3.9794	1.063
6	17/10/2019	10/06/1979	40	18/07/2019	13 s 0 d	40.3497	1.405	0.333	0.285
7	06/03/2020	26/11/1984	35	06/12/2019	13 s 0 d	44.6	1.128	3.129	1.231
8	13/06/2020	21/04/1987	33	16/03/2020	12 s 5 d	22.6	0.625	2.65	1.373
9	18/06/2020	17/09/1984	35	24/03/2020	12 s 2 d	89.7	1.088	3.018	0.636
10	30/06/2020	02/12/1983	36	04/04/2020	12 s 3 d	22.2	0.593	1.186	0.362
11	04/07/2020	26/10/1982	37	04/04/2020	13 s 0 d	35.3	0.989	2.085	0.637
12	04/08/2020	31/07/1980	40	10/05/2020	12 s 2 d	12.5	0.324	1.019	0.662
13	28/08/2020	27/03/1987	33	04/06/2020	12 s 1 d	26.8	0.84	1.694	1.374
14	19/06/2021	21/12/1981	39	24/03/2021	12 s 3 d	163.4	4.215	1.683	0.655
15	24/06/2021	20/02/1988	33	25/03/2021	13 s 0 d	124.6	3.619	1.088	0.509

Tabla 2. Número de embarazos espontáneos, edad de las pacientes, semanas de gestación y valores de hGC- β libre y PAPP-A (n=15).

No	Fecha	Fecha nacimiento	Edad	FUM	Edad gestacional	hGC- β libre		PAPP-A	
						UI/L	MoMs	UI/L	MoMs
1	18/01/2020	25/08/1980	39	17/10/2019	13 s 2 d	56.1	2.002	3.001	0.921
2	25/01/2020	19/03/1990	29	03/11/2019	11 s 6 d	18.5	0.509	2.33	1.284
3	31/01/2020	24/06/1994	25	04/11/2019	12 s 4 d	23.9	0.719	2.034	1.249
4	31/01/2020	13/11/1987	32	05/11/2019	12 s 3 d	60.8	1.762	4.574	1.091
5	05/02/2020	01/09/2000	19	04/11/2019	13 s 2 d	31.6	0.935	1.316	0.37
6	06/02/2020	27/08/1993	26	06/11/2019	13 s 1 d	31.5	0.982	9.096	3.218
7	08/02/2020	25/08/1991	28	15/11/2019	12 s 1 d	20.7	0.62	1.194	0.449
8	11/02/2020	11/03/1986	33	11/11/2019	13 s 1 d	27.4	0.973	4.6	1.414
9	19/02/2020	27/01/1995	25	17/11/2019	13 s 3 d	16.2	0.458	2.679	0.509
10	22/02/2020	13/08/1986	33	24/11/2019	12 s 6 d	53.2	1.449	1.649	0.957
11	27/02/2020	17/11/1981	38	24/11/2019	13 s 4 d	13.3	0.499	2.124	0.513
12	29/02/2020	21/08/1987	32	02/12/2019	12 s 5 d	14.3	0.476	2.306	0.906
13	29/02/2020	17/07/1991	28	02/12/2019	12 s 5 d	17.9	0.493	6.674	1.864
14	03/03/2020	08/11/1983	36	06/12/2019	12 s 4 d	26.2	0.676	2.512	0.872
15	07/03/2020	29/07/1982	37	11/12/2019	12 s 3 d	31.8	1.024	6.075	2.433

Tabla 3. Número de embarazos obtenidos por FIV, edad de las pacientes, semanas de gestación y valores de hGC- β libre y PAPP-A.

Se sabe que un factor importante para el tamiz del primer trimestre es la edad materna, ya que ésta por si misma confiere un riesgo para el resultado del dúo marcador. En nuestros grupos de estudio, la edad promedio de las pacientes con embarazo espontáneo fue de 32 años (rango 19-39 años) y las pacientes con embarazo obtenido por fertilización *In vitro* 36 años (rango 33-40 años encontrando diferencia estadística significativas. (Gráfica 1.)



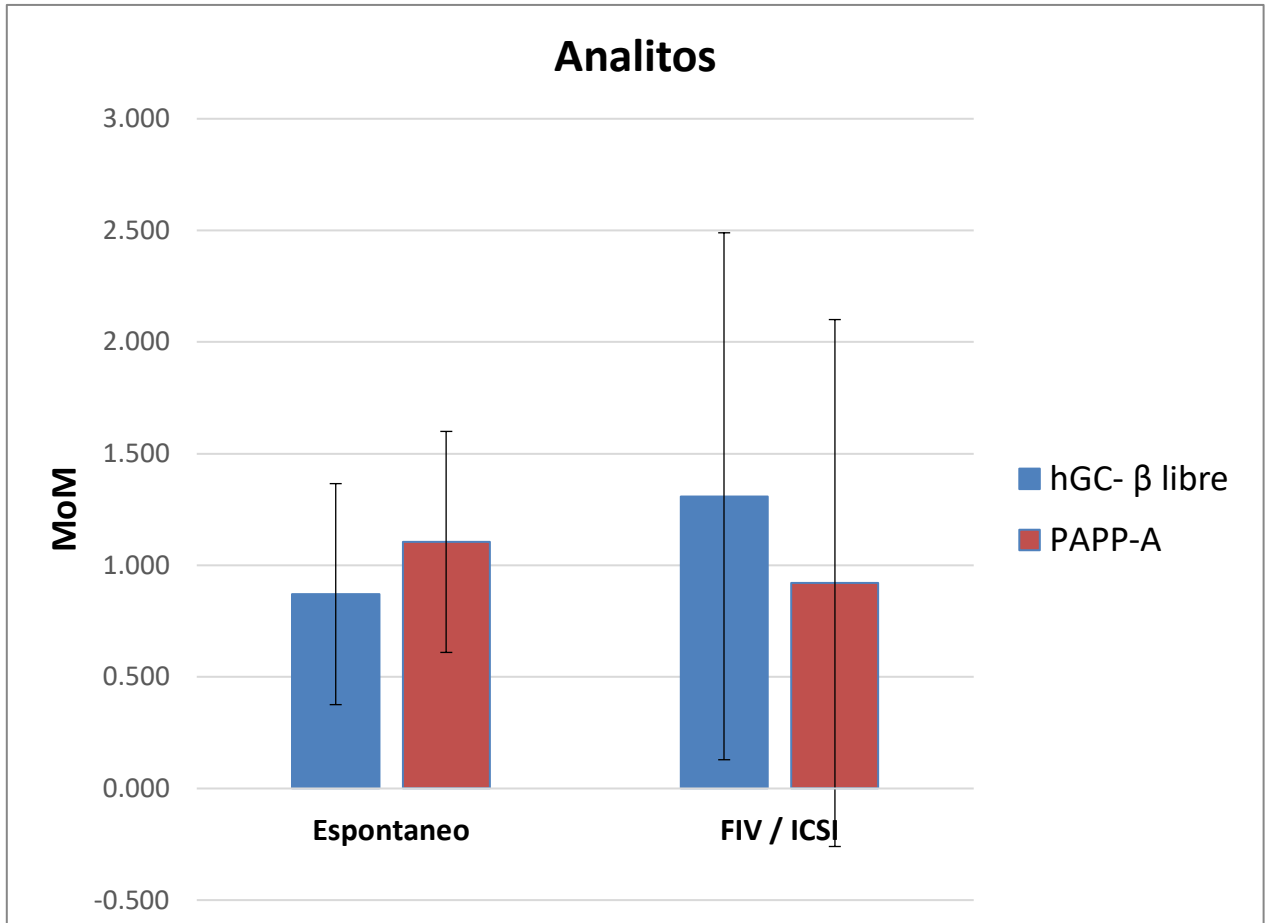
Gráfica 1. Edad promedio de la madre con embarazo espontáneo (32 años. 19-39 años) y mujeres con embarazo obtenido por fertilización *In vitro* (36 años. 33-40 años)

Una vez obtenidos los datos de las tablas 2 y 3 y las edades maternas en ambos grupos, se obtuvieron los promedios +/- desviación estándar de los valores de las MoMs para Hgc-b Y PAPP-A, así como el promedio también de la edad materna y edad gestacional con sus desviaciones estándar, para ambos grupos de estudio (Tabla 4.)

Embarazos		Espontáneos	FIV / ICSI
TOTAL		15	15
PROMEDIO ± DESV ESTANDAR			
Edad Materna		32.4 ± 6.2	36.1±2.404361117
Edad Gestacional		12.5 ± 0.4	12.8 ± 0.5
		12s 3d ± 2d	12s 5d ± 3d
hGC- β libre	UI/L	28.367 ± 15.882	48.646 ± 44.282
	MoMs	0.871 ± 0.495	1.309 ± 1.180
PAPP-A	UI/L	3.147 ± 2.233	2.307 ± 1.439
	MoMs	1.104 ± 0.709	0.920 ± 0.593

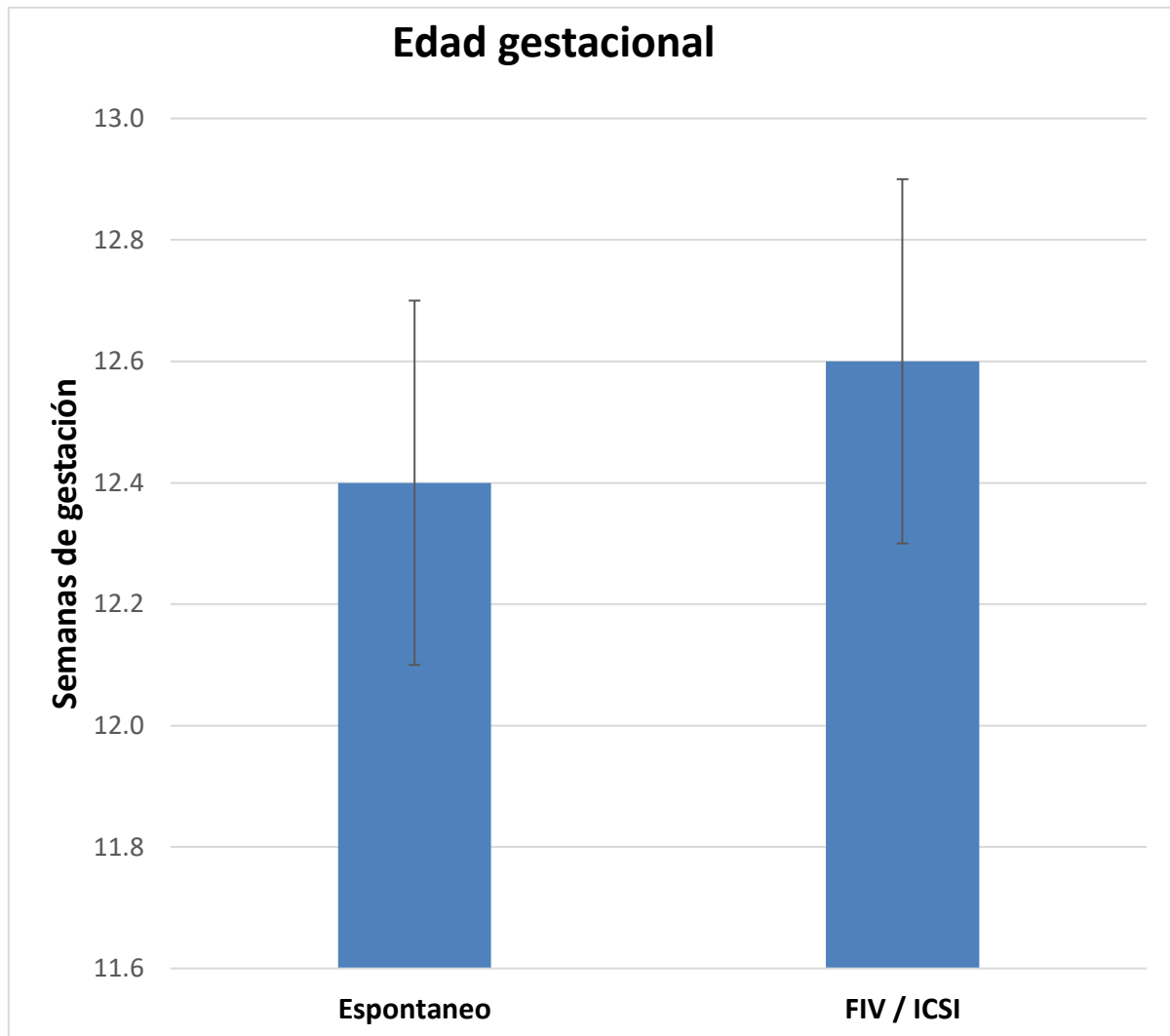
Tabla 4. Total, de embarazos espontáneos y FIV. Promedio de edad materna, edad gestacional y biomarcadores.

Al graficar los valores de hGC- β libre y PAPP-A en mujeres con embarazo *In vitro* vs espontáneo, se observa que en las mujeres con embarazo espontáneo la hGC- β libre es menor con respecto al valor de PAPP-A en el mismo grupo. Sin embargo, al compararlo con las mujeres embarazadas por *In vitro* es completamente lo opuesto, los valores de hGC- β libre son mayores con respecto al PAPP-A.



Gráfica 2. Comparación de resultados de biomarcadores hGC- β libre y PAPP-A entre embarazos espontáneo vs *In vitro*.

Las pacientes con embarazos espontáneos casualmente se realizaron el dúo test a las 12.4 semanas de gestación a comparación de las *In vitro* que fue a las 12.6 semanas. No existe mayor significancia en cuanto el día de realización del estudio entre ambos grupos. Lo importante de resaltar para la toma de este estudio es que debe de ser antes de las 13 semanas de gestación.



Gráfica 3. Mediana de edad gestacional en embarazo espontáneo de 12.4 semanas, mientras que en embarazo *In vitro* se obtuvo una mediana de 12.6 semanas

Recapitulando nuestros resultados para obtener el análisis estadístico, en la tabla 5 se muestra los valores de edad, hGC- β libre y PAPP-A en cada grupo y las respectivas comparaciones de las medianas, en donde se observó una diferencia estadísticamente significativa solamente en la edad ($p=0.004$) de las pacientes entre ambos grupos.

Tabla 5. Características demográficas y clínicas por grupo de embarazo (N=30).			
Variables	Embarazo espontáneo n=15	FIV n=15	p*
Edad (años)			
Media (DE)	32.4 (6.2)	36.1 (2.4)	
Mediana (rango)	32 (19-39)	36 (33-40)	0.004
hGC- β libre (UI/L)			
Media (DE)	28.4 (15.9)	48.6 (44.3)	
Mediana MoMs	0.72 (0.46-2)	0.84 (0.32-4.2)	0.46
PAPP-A (UI/L)			
Media (DE)	3.14 (2.2)	2.31 (1.4)	
Mediana MoMs	0.96 (0.37-3.2)	0.66 (0.29-2.6)	0.28

Abreviaturas: DE: Desviación estándar; MoMs: Múltiplos de la mediana. *Valor p obtenido con U de Mann Whitney.

Tomando 1 como valor de referencia, 4 mujeres (27%) y 6 (40%) del grupo de embarazo espontáneo y FIV, respectivamente, presentaron alteración de los MoMs de hGC- β libre (>1); asimismo, 7 mujeres (54%) y 6 (46%) del grupo de embarazo espontáneo y FIV, respectivamente, presentaron alteración de los MoMs de PAPP-A (>1). La *Tabla 5* muestra los riesgos relativos de presentar alteraciones en las MoMs de los parámetros bioquímicos de acuerdo al tipo de embarazo. El RR de presentar alteración en la mediana de las MoMs de hGC- β libre y PAPP-A fue de 1.8 y 0.7, respectivamente, sin mostrar diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 6.)

Tabla 6. Riesgo de presentar alteraciones en la mediana MoM de hGC- β libre y PAPP-A por grupo de embarazo.				
Variabes	Mediana MoMs hGC- β libre RR (IC 95%)	P*	Mediana MoMs PAPP-A RR (IC 95%)	P*
Tipo de embarazo				
Embarazo espontáneo	1 (Ref)	0.35	1 (Ref)	0.50
FIV	1.8 (0.39-8.5)		0.7 (0.17-3.2)	

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza; Ref: Referencia. *Valor p obtenido con Chi cuadrada.

DISCUSIÓN

En este estudio de investigación se encontró un resultado alterado de la hGC- β libre encontrándola aumentada en embarazos logrados por fertilización *In vitro* a comparación de embarazos espontáneos. La PAPP-A se encontró una ligera disminución de los niveles más no es un resultado significativo entre embarazos espontáneos y embarazos con FIV/ICSI. La importancia de estos resultados en el tamiz conlleva a una incidencia mayor de realizar un estudio invasivo para diagnosticar o descartar anomalías fetales como son trisomía 21, 18 o 13. Además de que los estudios diagnósticos conllevan a incrementar los costos en el embarazo, también aumenta el riesgo de corioamnionitis, amenaza o pérdida del embarazo y sobre todo ansiedad en la pareja.

Cavoretto, Giorgine et al realizaron un estudio sistemático y un meta-análisis comparando resultados de los biomarcadores entre embarazos espontáneos, embarazos con ICSI y embarazos con FIV (con o sin ICSI). Se encontró una alteración de la b-hCG libre aumentada en embarazos bajo técnicas de reproducción asistida, encontrándose en pacientes con ICSI hasta 10% más que con FIV lo cual concuerda con nuestros resultados. No así con la PAPP-A en donde ellos no encontraron diferencias relevantes. La PAPP-A no se encontró diferencia relevante. Se especuló que estas alteraciones pueden ser ocasionadas por la alteración en la implantación placentaria que las pacientes con técnicas

de reproducción asistida presentan. No se sabe si la alteración placentaria es debido a la infertilidad de uno o ambos padres o de la técnica de reproducción asistida como tal. Otro factor determinante es que la mayoría de las pacientes que se embarazaron por FIV/ICSI suelen ser pacientes mayores de la edad comparada con los embarazos espontáneos, Lo cual también concuerda con nuestro grupo de estudio.¹⁹

Si queremos comparar un embarazo espontáneo con un embarazo por FIV/ICSI resulta bastante complicado. Las pacientes bajo técnicas de reproducción asistida tienen uno o varios factores limitantes que, al no lograr un embarazo espontáneo, que se puede determinar por un sinfín de entidades como síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, adherencias, falla ovárica prematura, enfermedad pélvica inflamatoria, etc. sin nombrar también los factores masculinos influyentes como azoospermia, enfermedades de transmisión sexual o varicocele. Comparando de un embarazo a otro, la calidad del embrión o de la implantación no será la misma que uno logrado de manera espontánea. Por otro lado, existe también la preparación que cada paciente tiene antes de la transferencia embrionaria. El tratamiento de cada paciente difiere en tiempo, cantidad y que fármaco fue utilizado. No todas las pacientes de FIV son pacientes infértiles sino también depende de la pareja por lo que si separáramos explícitamente a cada paciente dependiendo de cada factor muy probablemente los biomarcadores se diferenciarían en cada una de las pacientes. Empezando por las pacientes de ICSI que se sabe desde un inicio que los embriones tienen mayor riesgo de aberraciones cromosómicas ya sea por parte del padre o *De novo*.¹⁹

A.C. Gjerris, A. Loft, et al realizaron un estudio de cohorte prospectivo en Dinamarca de 1,038 pacientes con técnicas de reproducción asistida incluyendo FIV con embriones fríos y congelados e ICSI comparando con 2,543 pacientes con embarazo espontáneo (grupo control). A todas las pacientes se les midió TN, PAPP-A y hGC- β libre y se realizaron los cálculos por medio de los MoM ya que no todas las pruebas se realizaron en el mismo laboratorio. Se encontró una PAPP-A MoM ligeramente disminuida a comparación del grupo control (0.79 vs. 0.98, $P < 0.001$) respectivamente. En cuanto a hGC- β libre no se encontró diferencia significativa, resultados que de igual manera se asemejan a los

obtenidos en este estudio. De estos embarazos se detectaron 10 anomalías cromosómicas las cuales 6 fueron para trisomía 21, 3 para trisomía 18 y un caso de translocación *De novo* de carácter autosómico recesivo y diagnosticado al nacimiento. De estos resultados; tres casos de trisomía 21, dos casos de trisomía 18 y la translocación *De novo* fueron embarazos por medio de ICSI, mientras que tres casos de trisomía 21 y un caso de trisomía 18 fue por FIV.²⁰

Los resultados falsos positivos ocurrieron en un 10.7% de los casos en pacientes con técnicas de reproducción asistida a comparación de 6% en el grupo control ($P < 0.0001$) y se encontró que el factor alterado fue por causa de la diferencia de edad entre el grupo de reproducción asistida a comparación del grupo control. Se modificó los MoM sin cambios significativos.²⁰

Se hizo una observación al final del estudio con las posibles diferencias de por qué la PAPP-A estaba disminuida a comparación del grupo control, sin encontrar una respuesta concreta. En realidad, en el estudio se esperaba una alteración más significativa en hGC- β libre, sobre todo encontrarla aumentada. Se realizó la teoría que el resultado tanto de la PAPP-A como de la hGC- β libre pudieron haber sido afectados por sacar la muestra en semanas más tempranas a comparación del grupo control sin especificar en qué semana se realizaron cada una. De igual manera, al no encontrar un factor determinante, proponen que la causa a esta alteración es de posible causa multifactorial y que se necesita de estudios específicos y de un grupo de población muy definida para encontrar el factor determinante; lo cual resulta bastante complicado lograrlo. Su propuesta final es ajustar los MoM en pacientes de reproducción asistida lo más detallado posible para lograr un resultado comparable con el grupo control.²⁰

La limitante principal en este estudio fue el número de pacientes obtenidas en la base de datos. No todas las pacientes embarazadas por FIV/ICSI del centro de reproducción se realizan el tamiz genético del primer trimestre ya sea por economía, bajo riesgo genético o prefieren realizarse el puro ultrasonido. Otra determinante es que no todas las pacientes son de CEERH, muchas sólo acuden para realizarse los procedimientos como son la captura

de ovocitos y transferencia embrionaria sin saber más de ellas. Si en este estudio hubiéramos obtenido más pacientes, probablemente la brecha de los biomarcadores estaría más amplia entre un embarazo por FIV y uno espontáneo ya que en este estudio se observa una marcada tendencia de aumento de hGC- β libre y probable disminución de PAPP-A.

CONCLUSIONES

Con base a los resultados de este estudio, se puede observar que los valores del marcador PAPP-A se encuentran disminuidos en pacientes con embarazo por reproducción asistida en comparación con las pacientes con embarazos espontáneos. Y, Por otro lado, la hGC- β libre se presentó aumentada en pacientes de reproducción asistida en comparación de las pacientes con embarazos espontáneos, aunque los resultados no alcanzan a tener diferencia significativa.

Considerar este aspecto como referencia debe ser parte importante en los estudios de tamiz del primer trimestre ya que deben contar con programas propios o de referencia que aseguren la seguridad de las pruebas confirmatorias del diagnóstico prenatal, en el tiempo adecuado, para obtener el diagnóstico definitivo.

ANEXOS

-Ultrasonido

La translucencia nuchal es la región sonoluscente situada en la parte posterior de la nuca fetal. Entre la semana 11 y 13.6 de la gestación, el sistema linfático fetal está en desarrollo y la resistencia de la circulación placentaria es alta. Todos los fetos desarrollan una colección de líquido cuantificable ecográficamente en la zona de la nuca. El incremento de TN responde a un edema nuchal, circunstancia que se asocia a distintas variedades patológicas.²¹ Los fetos que presentan una translucencia nuchal aumentada con un estudio cromosómico normal tienen asimismo una asociación con anomalías estructurales especialmente cardíacas, pero también esqueléticas, orofaciales y distintos síndromes genéticos, así como retraso en el desarrollo y riesgo de muerte intraútero.²² En el plano sagital medio, se debe visualizar la punta ecogénica de la nariz, maxilar superior y diencefalo. No debe visualizarse el proceso cigomático del maxilar superior. El feto debe estar en una posición neutral, con la cabeza en línea con la columna vertebral. Se debe distinguir entre la piel fetal y el amnios. Se mide de la parte más ancha de la zona translúcida y siempre se realiza varias mediciones y registrar la mayor.¹

La translucencia nuchal aumenta de forma lineal con la edad gestacional. Se considera una translucencia nuchal patológica cuando esté por encima del percentil 99 ($p > 99$). A mayor grosor, mayor incidencia de padecer defectos estructurales, anomalías genéticas y, por ende, mayor riesgo de muerte fetal. Por otro lado, un percentil por debajo de 99 mayor probabilidad de un recién nacido vivo y sano.¹

En caso de un feto con TN con percentila mayor a 99 durante el primer trimestre, con o sin test combinado de alto riesgo, se deberá realizar una ecografía morfológica completa, estudio de marcadores secundarios como ductus venoso, regurgitación tricúspidea, hueso nasal y se propondrá realizar una prueba invasiva como biopsia de cordón si las condiciones de la paciente lo permiten.¹

La ecografía se realiza preferentemente a las 12 semanas, con el objetivo de descartar la gestación múltiple y valorar la TN. Se utilizará el percentil 50 de la tabla de *Robinson & Fleming* a partir de la longitud cráneo-caudal (CRL). Esta longitud debe medir entre 45 y 84 mm, fuera de este rango se procederá como se indica a continuación:

- CRL < 45 mm: se reprogramará la ecografía.
- CRL 80-84 mm: es factible si la muestra de sangre se realizó antes de las 14.0 semanas.
- CRL > 84 mm: requiere realizar cribado de segundo trimestre.¹

Los valores del CRL y de la TN se introducirán en el software de cálculo de riesgo después de la ecografía, en caso de test combinado en 2 fases, con el fin de comunicar los riesgos a la gestante en ese momento.¹

La estimación de los riesgos de T21 y T18/T13 se realizará a partir del riesgo en conjunto con la edad materna modificado en función de la desviación de los 3 marcadores sobre los valores esperados para la edad gestacional. Se utilizará un software validado con medianas calculadas en la propia población. Los riesgos de T21 o T18/13 se clasifican en 4 niveles:

-Muy alto: entre 1/2 - 1/10.

-Alto: entre 1/11 - 1/250

-Intermedio: entre 1/251 - 1/1100

-Bajo: $p < 99$ se ofrecerá biopsia de vellosidades coriales + microarreglos y seguimiento de la gestación, como mínimo hasta la semana 22.¹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) J Sabría, V Borobio, A Borrell. Cribado prenatal de las anomalías cromosómicas. (2019) Universidad de Barcelona
- 2) S. Shiefa, M. Amargandhi, J. Bhupendra, S. Moulali, T. Kristine. First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free b-hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome. *Ind J Clin Biochem* (Jan-Mar 2013) 28(1):3–12
- 3) Mayén Molina D.G., Grether González P., Aguinaga Ríos M. Tamiz Genético Prenatal: Marcadores Bioquímicos del primer y segundo trimestre. (2010) *COMEGO* pg. 42-58
- 4) Nicolaides K.H., Falcón O. La ecografía de las 11–13+6 semanas. (2004) *Fetal Medicine Foundation*, pg. 11-14
- 5) Ziolkowska K., Dydowicz P., Sobkowski M. The clinical usefulness of biochemical (free β -hCG, PAPP-A) and ultrasound (nuchal translucency) parameters in prenatal screening of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy. (2019), vol. 90, no. 3, pg. 161–166
- 6) K. O. Kagan, D. Wright, C. Valencia¹, N. Maiz¹, Ky. H. Nicolaides. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free b-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Human Reproduction* (2008) Vol.23, No.9 pp. 1968– 1975
- 7) R. Bindra, V. Heath, K. Spencer, K.H. Nicolaides. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2002) 20, 219–225
- 8) Szymusik I., Kosinski P., Kosinska-Kaczynska. The first trimester aneuploidy biochemical markers in IVF/ICSI patients have no additional benefit compared to spontaneous conceptions in the prediction of pregnancy complications. (2018) *J. Perinat. Med.* Vol.46 no.9 pg 953–959
- 9) López Soto A., Jódar Pérez M. A., García Izquierdo O., Lorente Fernández M. Asociación de nivel bajo de PAPP-A en primer trimestre con resultados obstétricos adversos. *Rev. chil. obstet. ginecol.* (2016) 81 vol.4. pg. 274-280
- 10) Deska Pagana K., Pagana J., Noel Pagana T., Proteína A plasmática asociada al embarazo. *Guía de pruebas diagnósticas y de laboratorio.* (2018) Pg 740

- 11) Velázquez Nelson. La hormona gonadotrofina coriónica humana: Una molécula ubicua y versátil. Parte I. Rev. Obstet Ginecol Venez. (2014). 74 vol. 2, pg. 122-133.
- 12) R. A. Harvey, B. Goff, A. Chakrabarti. Human chorionic gonadotropin: Biochemistry and measurement in pregnancy and disease. (2021) en Up to Date. Accedido el día 12 de agosto de 2021
- 13) G.M. Messerlain, G.E. Palomaki. Laboratory issues related to maternal serum screening for Down syndrome. (2021) Up to Date. Accedido el día 12 de agosto de 2021
- 14) G. M. Messerlian, A. Farina, G. E. Palomaki. First-trimester combined test and integrated tests for screening for Down syndrome and trisomy 18. (2020) Up to Date. Accedido el día 12 de agosto de 2021
- 15) G.M. Messerlain, G.E. Palomaki. Down syndrome: Overview of prenatal screening. (2021) Up to Date. Accedido el día 13 de agosto de 2021
- 16) Giles J., Celada P., Vidal C. Fecundación *In vitro* (FIV) e ICSI. Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana, Aspectos clínicos. 5ta edición Panamericana. (2017) pg 551-561.
- 17) Cavoretto P., Giorgione V., Cipriani P. Nuchal translucency measurement, free β -hCG and PAPP-A concentrations in IVF/ICSI pregnancies: systematic review and meta-analysis. (2017) IRCCS
- 18) R. L. Barbieri, Intracytoplasmic sperm injection. (2021) Up to Date. Accedido el día 13 de agosto de 2021
- 19) P, Giorgione V, Cipriani S, et al. Nuchal translucency measurement, free β -hCG and PAPP-A concentrations in IVF/ICSI pregnancies: systematic review and meta-analysis. Prenat Diagn 2017; 37:540
- 20) Gjerris, A. C., Loft, A., Pinborg, A., Christiansen, M., & Tabor, A. First-trimester screening markers are altered in pregnancies conceived after IVF/ICSI. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, (2009) 33(1), 8–17.
- 21) Ramos D., Santiago J.C., Castillo M.J, Montoy F. Translucencia Nucal. (2005) Elsevier. Vol 32, pg 54-62
- 22) V Borobio, T Borrell. Manejo de la gestación con translucencia nucal aumentada en primer trimestre. (2021) Universidad de Barcelona