

176 ~~XXXXXX~~

11217 2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TRIPLE MARCADOR BIOQUIMICO POSITIVO
Y RESULTADO PERINATAL ADVERSO.

Castelazo

DR. ERNESTO CASTELAZO MORALES

DR. SAMUEL KARCHMER K

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

PROFESOR TITULAR

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
E S P E C I A L I D A D E N
G I N E C O L O G I A Y O B S T E T R I C I A
P R E S E N T A :

DRA. MARIA CONCEPCION RUIZ CUBILLO

Ricardo J. Garcia Cavazos
TUTORES: DR. RICARDO J. GARCIA CAVAZOS.
DR. ERNESTO CASTELAZO MORALES.
PROF. TITULAR: DR. SAMUEL KARCHMER K.



INPer MEXICO, D. F.

1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

263951



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.

**A mis padres, cimiento de mi formación,
gracias por creer en mí.**

**A mis hijos, aunque aún no los conozco,
son la razón de mi existir.**

**A la doctora Hilda Villegas
por brindarme su apoyo y confianza
de manera incondicional.**

INDICE.

Introducción.....	1
Características de los marcadores bioquímicos	
en la triple prueba: Alfa feto proteína.....	6
Hormona Gonadotrofina Coriónica.....	9
Estriol Libre no Conjugado.....	10
Objetivos.....	14
Hipótesis.....	15
Material y métodos.....	15
Diagrama de flujo para Diagnóstico Prenatal no invasivo	
aplicando la triple prueba.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	20
Conclusiones.....	22
Tablas.....	23
Bibliografía.....	26

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES HISTORICOS:

Uno de los grandes retos de la Gineco-Obstetricia moderna, es el de lograr una comunicación rápida y veraz sobre el estado fetal. Para ello se han aplicado herramientas en el abordaje del feto, utilizando métodos no-invasivos e invasivos con el fin de conocer el estado fetal y poder proporcionar el manejo terapéutico y seguimiento adecuado, así como proporcionar un asesoramiento a la pareja del estado fetal.

En el transcurso de los últimos años se ha introducido a la clínica un conjunto de recursos analíticos de tipo bioquímico, de los cuales se pretende valorar el grado de bienestar fetal. Diczfalusky en 1961, demostró que la placenta correspondía a un órgano endocrino incompleto e introdujo el concepto de unidad feto-placentaria, lo cual sentó las bases para una mejor comprensión del valor bioquímico de la unidad y la posibilidad de utilizar parámetros bioquímicos para conocer el estado fetal (1,2).

Los logros obtenidos en el campo del diagnóstico prenatal han sido orientados a la detección temprana de alteraciones fetales y complicaciones maternas que ponen en riesgo el embarazo. Siempre buscando la forma de obtener información sin poner en riesgo la gestación. Así surge el estudio de marcadores bioquímicos en suero materno donde actualmente se maneja la triple prueba (Triple Marcador) (1,3).

La detección prenatal de un feto con defectos congénitos, o bien el nacimiento de un hijo con malformaciones inesperadas, alteraciones metabólicas o alteraciones del crecimiento, provoca un fuerte impacto en la pareja y médico tratante. Afortunadamente existen herramientas diagnósticas para determinar los riesgos de recurrencia o bien la prevención secundaria ante dichos eventos, y en la mayoría de los casos son negativas, solo del 5 al 8 % de los casos son positivos (3,4,5).

Hacia 1974, en el Reino Unido se tiene el primer reporte de asociación entre niveles elevados de Alfa Feto Proteína en suero materno (AFPSM) y espina bífida abierta (EBA) o defecto del tubo neural (DTN), generándose el primer programa de tamizaje para defectos de tubo neural con la cuantificación de Alfa Feto Proteína. En 1977, se genera el primer estudio colaborativo en el Reino Unido que define la sensibilidad y especificidad del tamiz para defecto abierto de tubo neural, expresados en Múltiplos de la Mediana, su corte considerado de 2.0 a 2.5 MoM para la población, seleccionando el corte dependiendo de la incidencia poblacional de estos defectos. Con el corte de 2.5 MoM se detecta el 75% de EBA con un rango de 3.3 % de falso positivo. Cuando el corte es a 2.0 MoM la detección aumenta hasta un 93% para anencefalia y de un 85% para EBA, incrementando los falsos positivos hasta un 8.2 %, es importante señalar que solo son detectados los casos de defecto abierto de tubo neural, algunos defectos denominados meningoceles o bien aquellos íntegros, no son captados por el estudio. El tiempo óptimo para llevar a cabo el estudio es entre la semana 16-18 de la gestación, entre la semana 19-21, la detección de anencefalia no

necesario, eliminar ciertos factores como : la determinación de la concentración por prueba de radioinmunoensayo o sea un excelente control de calidad, exactitud en la edad gestacional, ajuste del peso materno, raza, mujeres con diabetes insulino-dependiente a las cuales se les modifican las concentraciones de AFPSM comparativamente con la población general (6).

Merkatz, fue el primero en observar una elevación significativa de AFPSM en relación a bajos niveles de esta proteína y síndrome de Down, Los niveles menores a la concentración normal con un feto con trisomía 21 se asocia a síntesis hepática reducida de esta proteína. Además observó que el 25% de los embarazos con trisomía 21, presentaban valores menores a 0.4 MoM. Esta observación abre la primera oportunidad de estudiar a través de una prueba de tamizaje en suero materno la detección de riesgo para síndrome de Down. Mientras la amniocentésis como método de diagnóstico genético prenatal es recomendada en mujeres mayores de 35 años, la incidencia de niños con trisomía 21 se reporta de 20 a 25% de todos los niños con síndrome de Down, en cambio en las mujeres de menos de 35 años la incidencia es del 75-80% de todos los niños con trisomía 21. Este estudio de tamiz fue de gran interés en extender la oportunidad para la detección de defectos fetales en mujeres menores de 35 años sin el riesgo que implica la amniocentésis. Recientemente la adición de otros marcadores bioquímicos en el tamiz para cromosomopatías y defectos de tubo neural genera una importante dimensión en la prevención secundaria de defectos cromosómicos graves (3,5,27).

El Comité de Actividades Clínicas de la American College of Medical Genetics, divulgó recientemente su posición en relación a la utilización de marcadores bioquímicos múltiples conducentes al diagnóstico prenatal de cromosomopatías (5). La prueba de triple marcador es de gran valor para pacientes con pérdidas gestacionales recurrentes, infertilidad previa, reproducción asistida, receptora de óvulo o embarazo normal, con un rango de detección de 80-90% para trisomía 21 y con 4-5% de falsos positivos a diferencia de solo calcular el riesgo con solo la edad materna donde solo se detecta el 43% de los casos. En mujeres mayores de 35 años se aplica la prueba, con ciertas reservas ya que son mayores los falsos positivos, recomendándose la amniocentesis diagnóstica aún en los casos negativos ya que el riesgo para otra cromosomopatía es mayor (6).

Las alteraciones cromosómicas de importancia clínica se presentan con una frecuencia de cerca del 0.65% de todos los nacimientos, el 0.2% presentan rearrreglos estructurales no- balanceados. En los Estados Unidos nacen aproximadamente 24,000 niños con aneuploidías, solo una pequeña fracción es detectado prenatalmente. En México la incidencia de síndrome de Down es de 1: 650 RN, y los defectos del Tubo Neural es de 4:1000 RN (7).

En la última década los avances obtenidos en el diagnóstico prenatal han tenido gran trascendencia y se orientan a proporcionar detección temprana de alteraciones fetales y/o complicaciones maternas que ponen en riesgo al binomio materno-fetal. Los estudios de inicio tienden a ser no-invasivos, de bajo costo y con técnicas relativamente sencillas para poder ser aplicadas a la población en general. Los estudios de tamizaje son ejemplo de estos

avances que se define como : “ La identificación dentro de una población de riesgo no conocido, de individuos quienes tienen el suficiente riesgo de presentar una alteración, para recibir valoración, manejo, y el beneficio de pruebas diagnósticas definitivas para una alteración determinada.

El trabajo de marcadores bioquímicos en suero materno se ha extendido en los últimos años, actualmente se cuenta con la triple prueba que incluye Alfa Feto Proteína (AFP), Estriol libre o no-conjugado (uE3), y Hormona Gonadotrofina Coriónica (hCG), donde se ha estimado hasta 60% de los embarazos con síndrome de Down con el 5% de falsos positivos y a actualmente la trisomía 18 y la monosomía del X (22,23,24). En 1992, Burton estableció la relación entre alteraciones inexplicables de AFP y resultados adversos del embarazo (13). En 1992, Gravett y Tanaka en 1993, encontraron que las elevaciones inexplicables de hCG durante el segundo trimestre del embarazo se asociaba a un pobre resultado perinatal. Estos autores sugirieron que cuando los niveles de AFP y hCG se encontraban por encima de 2.0 MoM la incidencia de compromiso fetal se incrementa (21). Walters en 1993, obtuvo una conclusión similar, pero utilizando uE3, el cual se encontraba disminuido. Beekhuis y col. describen relación con preeclampsia, muerte fetal intrauterina, retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), el parto pretérmino, oligohidroamnios, desprendimiento prematura de placenta (DPPNI), cambios vasculares de la placenta e infecciones virales congénitas (citomegalovirus, parvovirus y herpes) con alteraciones de la triple prueba (19,20,21).

CARACTERISTICAS DE LOS MARCADORES BIOQUIMICOS EN LA TRIPLE PRUEBA.

ALFA-FETO PROTEINA (AFP).

La alfa feto proteína fue descrita por primera vez por Bergstrand y Czar, por medio de electroforésis (movilidad electroforética) en plasma fetal, demostraron una banda proteica extra entre la albúmina y la posición alfa-1. La presencia de esta banda indicó que el feto producía una proteína en altas concentraciones y que esta no se detectaba comúnmente en el adulto normal. La AFP es una glicoproteína con un peso molecular similar a la albúmina (67,000-70,000 Daltons), y es sintetizada por el saco vitelino (yolk-sac)-vesícula embrionaria y el hígado fetal, los genes que codifican para estas dos proteínas se localizan el cromosoma 4. Se han reportado tres casos de producción mínima o nula fetal de AFP resultado de la deleción génica, similar a la analbuminemia. La estructura química de la AFP de origen fetal, es similar a la producida por células de hepatoma. Proteínas denominadas AFP-like, se encuentran en todas las especies de mamíferos, aves y en el tiburón. Esto se considera una evidencia de la existencia de sustancias precursoras que datan de 400 millones de años. La función de la AFP es poco conocida, su estructura similar a la albúmina y su presencia temporal en la circulación fetal sugiere que puede ser un precursor de la albúmina, principalmente con receptores para estrogénos y bilirrubina (9,11,12).

La concentración de AFP en el suero fetal en el primer trimestre es de 300mg/dl, disminuyendo en la evolución del embarazo, sin embargo el hígado fetal sigue produciendo AFP en rango constante, hasta las 30 semanas aproximadamente, después de la cual cae precipitadamente, dicha caída puede interpretarse por el aumento del volumen circulante fetal y aumento del continente vascular por lo tanto una dilución de la AFP (1,7,13,15).

La concentración en el líquido amniótico de AFP, es proporcionada por la orina fetal la cual escapa por filtración. La mayor concentración de AFP en líquido amniótico es durante la 12ava semana, disminuyendo aproximadamente en un 10% por semana. Los procedimientos invasivos como la amniocentesis elevan las concentraciones de AFP en ambos compartimentos amniótico y suero materno lo cual dificulta la interpretación, por lo que no es recomendable practicar este estudio posterior a la punción. Es necesario dejar pasar de 10 días a 2 semanas para su cuantificación. La concentración de AFP en suero materno va en aumentando durante el embarazo desde sus inicios, elevándose en 15% por semana durante el segundo trimestre, hasta la semana 30 de la gestación para posteriormente disminuir (15, 16,17 ,18).

La primera noticia del uso de la AFP como marcador del desarrollo fetal fue anunciado por Brock y Sutcliff en 1972, los cuales describieron concentraciones anormalmente altas en líquido amniótico en fetos con defecto del tubo neural, especialmente anencefalia (Anc) extendiéndose a casos de espina bífida abierta (EBA)(9,11,12,26). En 1974 Brock describe concentraciones elevadas de AFP en suero materno en casos de DTN

abierto. Fue hasta 1984 cuando Merkatz y confirmado por Cuckle en el mismo año determinaron el uso de AFP en suero materno como índice de riesgo aumentado para síndrome de Down (11,19,20,27).

La determinación de AFP en suero materno es útil para determinar sufrimiento fetal crónico de etiología diversa (25,28). Se ha reconocido que en mujeres que presentan elevación inexplicable de AFP, tienen un riesgo cuatro veces mayor de presentar productos de bajo peso al nacer de menos de 1500 gr. (29). Waller y col. en 1996 relacionaron a los neonatos pequeños para edad gestacional con valores de AFP entre 0.82 y 1.34 MoM, el riesgo fue de 4.7% entre las mujeres con niveles más bajos que tienen aproximadamente 2.3 veces mayor probabilidad de tener un hijo pequeño para la edad gestacional (28).

HORMONA GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA (hCG).

La Hormona Gonadotrofina Coriónica (hCG), es una glicoproteína que presenta galactosa y hexosamina, esta constituida por dos subunidades alfa y beta. La subunidad alfa es similar al resto de hormonas glicoproteicas producidas por la adenohipófisis, difiriendo en que presenta dos aminoácidos invertidos y le faltan tres en la porción terminal amino. El peso molecular de la subunidad alfa es de 18,000 Daltons . La subunidad beta presenta una secuencia de aminoácidos especifica y única siendo la determinante de la especificidad de la hormona, su peso molecular es de 28,000 Daltons. Los genes que codifican para la síntesis de estas subunidades polipeptidicas se localizan en el cromosoma 18 y 19 respectivamente. Se sintetiza en el sincitiotrofoblasto bajo la influencia del citotrofoblasto el cual produce un polipéptido- factor liberador de hormona gonadotrofina coriónica (hCGRF). Su síntesis es fundamental durante el primer trimestre para mantener el cuerpo lúteo necesario para la producción de progesterona y estradiol . Durante el embarazo los niveles de hCG presentan dramáticamente un pico hacia la semana 10 de la gestación con concentraciones que van de 100,000-200,000 IU/L. Al inicio del segundo trimestre los niveles caen hasta 20,000 UI/L o 20 UI/ ml en la semana 18 de la gestación (17,20). Bogar, reporta inicialmente que los niveles elevados de hCG en suero materno (hCGSM) se asocian a síndrome de Down, la elevación es aproximadamente del doble de la concentración encontrada en embarazos no afectados ente la semana 15-20, por lo que parece ser el mejor marcador en la prueba de tamiz para síndrome de Down (10).

ESTRIOL LIBRE NO-CONJUGADO.

El estriol libre no-conjugado es producto del Sulfato de Dihidroepiandrosterona (DHEAS), producida en la corteza suprarrenal fetal y convertida en 16 alfa-hidroxiDHEAS en el hígado fetal para posteriormente ser metabolizado en la placenta. La determinación cuantitativa en suero materno es poco específico cuando se traduce en forma aislada, pero al combinarse con los otros marcadores mejora la sensibilidad de la prueba de tamizaje. Este marcador de la función placentaria en el tercer trimestre (15). En 1988 Canick demostró que los niveles de uE3 en suero materno (uE3SM) son más bajos que los encontrados en embarazos sanos. El estudio dió origen a determinar que concentraciones de 0.73 -0.79 MoM se identifican en embarazos con síndrome de Down cuya concentración se considera baja para la edad gestacional de 15 a 20 SDG. La explicación es orientada a especular sobre la inmadurez de los tejidos involucrados en su producción (31).

La asociación de AFP elevada en el suero materno se relaciona con defectos abiertos del tubo neural y las bajas concentraciones con S. Down.

En 1980 se incluye el estriol libre (uE3) y la Gonadotrofina Coriónica (hGC), el primero de ellos se asocia a S de Down en baja concentración y el segundo se encuentra elevado. Wald, muestra que la edad materna, AFP, uE3 y HGC son predictores independientes de riesgo para S de Down y sugiere que su combinación requiere de un análisis y ajuste individual (3). En 1992 Haddow reporta la triple prueba con edad materna y determina que es efectiva y eficiente (6).

La trisomía 18 síndrome de Edwards es una trisomía autosómica con una prevalencia de 1 /10 síndrome de Down y aproximadamente 1/8000 recién nacidos (15). La trisomía 18 es un defecto muy severo que representa múltiples anomalías congénitas que incluyen : cardiopatía congénita, defectos del tubo neural, anomalías faciales, onfalocele y defecto de extremidades. La mayoría muere in útero, cuando sobreviven al nacimiento su pronóstico es obscuro falleciendo generalmente en el periodo neonatal. Sin embargo, se han reportado casos de una mayor sobrevivencia. Carnick en 1988, fue el primero que reportó 18 embarazos con trisomía 18 en el segundo trimestre asociados con patron de triple prueba en suero materno determinando muy bajos niveles de los tres marcadores (31). Palomaki describe que del 60 al 80% de los casos positivos para trisomía 18 utilizando la triple prueba, solo el 0.5% (1:200) se confirma la trisomía 18. Cuando el tamiz es positivo es necesario corregir la edad gestacional por USG y especialmente tomando en cuenta solo el DBP. Se han reportado casos en donde el estudio citogenético es normal, pero el feto presenta alteraciones metabólicas como el síndrome de Smith-Lemli-Opitz por deficiencia de sulfatasa esteroidea en la placenta lo que se asocia con bajas concentraciones de estriol libre (32).

La trisomía 13 síndrome de Patau, no puede ser detectado por el estudio de la triple prueba (15,16).

El síndrome de Turner, monosomía del cromosoma "X", puede ser detectado por la prueba de tamiz del triple marcador serico, se reporta por Knowles levemente disminuida la

AFP, bajo el uE3 y elevada la hCG asociándose a síndrome de Turner con hidrops, en cambio con disminución de hCG, a síndrome de Turner sin hidrops (40).

Existen un gran número de patologías no genéticas que se asocian a concentraciones altas o bajas inexplicables de los marcadores séricos en sangre materna. Una de ellas corresponde al embarazo múltiple, donde los valores medios de las concentraciones se elevan substancialmente al doble. La elevación inexplicable de alfa feto proteína en el segundo trimestre y retardo del crecimiento intrauterino es asociada a patología placentaria, en especial a vello crónica y lesiones vasculares de infarto o trombosis intervellosa, aumentando la incidencia de RCIU(28). Por otra parte se ha estudiado, la elevación inexplicable de hCG asociada a complicaciones del embarazo cuando la concentración se encuentra por arriba de 2.5 MoM, presentando alto riesgo de hipertensión, RCIU y cuando se encuentra por arriba de 4.0 MoM el riesgo para parto pretérmino es mayor (33).

Existen reportes de la relación con oligohidroamnios y AFP y hCG elevada y uE3 disminuido con riesgo de pérdida fetal o muerte perinatal de hasta el 90-95% (33).

La elevación de AFP aislada se ha asociado a bajo peso al nacer. Aproximadamente el 15% de los embarazos destinados con recién nacidos con bajo peso son identificados por elevaciones de AFP durante el segundo trimestre (28,36).

Uno de los grandes retos de la obstetricia moderna es la toxemia gravídica, las elevaciones inexplicables de AFP durante el segundo trimestre es de valor predictivo para la

presentación de preeclampsia así como a elevaciones de hCG por secreción anormal de la placenta (17,20). Los valores menores de hCG 0.04MoM tiene un riesgo relativo de 0.29 ($p<0.01$) para hipertensión inducida en el embarazo (34).

El desprendimiento prematuro de placenta normoinsera se ha reportado con elevaciones inexplicables de AFP. (13,28). El hidrops fetal no inmune se reporta en relación con elevaciones de más de 3.0 MoM y disminución de AFP y uE3. (35).

El parto pretérmino es otro de los acontecimientos perinatales en relación a elevación de AFP y hCG (33,36).

Cuando la concentración de AFP es baja para la edad gestacional en el segundo trimestre es fundamental revisar a la paciente para descartar embarazo molar, muerte fetal temprana, y pseudociesis (12,13,28).

OBJETIVO:

Analizar la triple prueba (AFP, uE3, hCG), como tamiz bioquímico en población abierta mestiza mexicana, en la semana 15-20 de la gestación para determinar, riesgo de complicaciones prenatales y perinatales que colocan en riesgo al bionomio materno - fetal .

Fundamentar la importancia del tamiz bioquímico como prueba predictiva en la mujer embarazada en el segundo trimestre de la gestación para otras patologías genéticas y perinatales .

Adquirir experiencia en la interpretación de los valores de los marcadores que permitan conocer y aplicar la prueba.

HIPOTESIS:

Establecer la correlación de la concentración normal de los tres marcadores (AFP, uE3, hCG) en suero materno en la población mestiza mexicana, con las proporcionadas por el programa AFP Expert y su relación con patología perinatal.

MATERIAL Y METODOS:

Se estudian trescientos cincuenta y siete pacientes con producto único vivo entre la semana 15 y 20.6 de la gestación calculada por fecha de última menstruación (FUM) y /o ultrasonido. Se informa sobre la prueba de tamiz y la forma de aplicarse con los beneficios potenciales y las limitaciones de la prueba, usándose el consentimiento informado. Se llena hoja de captura que se anexa cubriendo los puntos fundamentales que se señalan en asterisco y que son importantes para el estudio y correlación.

Se obtiene una muestra de 4 ml. de sangre venosa periférica en las condiciones de asepsia, colocándose la muestra en tubo de cristal (vacutainer) sin anticoagulante, se deja a temperatura ambiente hasta generar el coágulo y se centrifuga inmediatamente para obtener el suero el cuál pasa a refrigeración a 4oC.

HIPOTESIS:

Establecer la correlación de la concentración normal de los tres marcadores (AFP, uE3, hCG) en suero materno en la población mestiza mexicana, con las proporcionadas por el programa AFP Expert y su relación con patología perinatal.

MATERIAL Y METODOS:

Se estudian trescientos cincuenta y siete pacientes con producto único vivo entre la semana 15 y 20.6 de la gestación calculada por fecha de última menstruación (FUM) y /o ultrasonido. Se informa sobre la prueba de tamiz y la forma de aplicarse con los beneficios potenciales y las limitaciones de la prueba, usándose el consentimiento informado. Se llena hoja de captura que se anexa cubriendo los puntos fundamentales que se señalan en asterisco y que son importantes para el estudio y correlación.

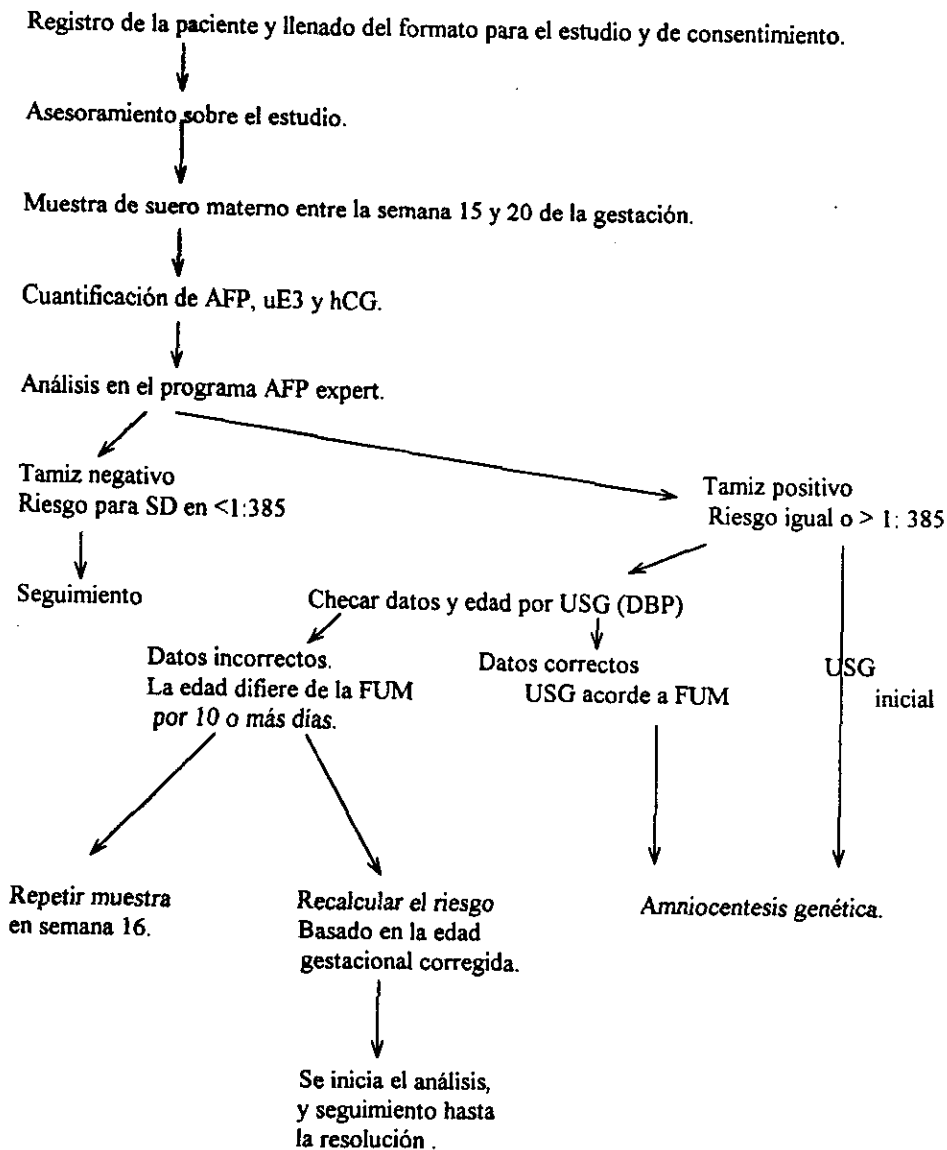
Se obtiene una muestra de 4 ml. de sangre venosa periférica en las condiciones de asepsia, colocándose la muestra en tubo de cristal (vacutainer) sin anticoagulante, se deja a temperatura ambiente hasta generar el coágulo y se centrifuga inmediatamente para obtener el suero el cuál pasa a refrigeración a 4oC.

La muestra de sueros se analiza por radioinmunoensayo cuantificándose las concentraciones de cada marcador AFP , uE3, y hCG.

El reporte de las concentraciones se vacía en el software del programa AFP expert versión 4.04 de Benetech Medical System con corte de riesgo para síndrome de Down a término de 1:385, equivalente al riesgo de 35.5 años de edad. Además calcula la mediana para todos los marcadores en conjunto y por separado correlacionando edad gestacional con fecha de última menstruación y/o ultrasonido, edad materna, raza, peso y diabetes mellitus tipo I (insulino-dependiente). Calcula la mediana por semana y por día, y traduce los múltiplos de la mediana (MoM) aplicando factores de corrección en relación a los datos anteriormente señalados y proporciona 8 diferentes formatos de presentación.

La triple prueba como tamiz bioquímico detecta grupos de riesgo, no es diagnóstica, no mide la presencia absoluta de la alteración y presenta alta sensibilidad y especificidad, lo que permite proporcionar un valor predictivo.

**DIAGRAMA DE FLUJO PARA DIAGNOSTICO PRENATAL NO INVASIVO
APLICANDO LA TRIPLE PRUEBA.**



RESULTADOS

En el presente estudio se analizan trescientos cincuenta y siete sueros, que se evalúan para defecto abierto de tubo neural, S. de Down y trisomía 18, simultáneamente tratamos de asociar patología del tercer trimestre como complicación prenatal y perinatal .

El corte para DTN es de 1:1000 y para S de Down de 1:385 a término, que equivale al riesgo para sólo la edad materna de 35.5 años.

De 357 sueros evaluados 69 se reportan como tamiz positivo que corresponde al 19.3%, en todos los casos de riesgo para cromosomopatía, se sugiere estudio citogenético en líquido amniótico siendo aceptado con consentimiento informado.

De los casos reportados positivos para DTN abierto, 11/69 que corresponde al 15.9%, (ver Tabla no. I) encontramos un caso con anencefalia (caso no. 5) y dentro del análisis para otra patología como es el caso no. 1 paciente de 30 años con 19 SDG y estudio positivo para DTN de 1:5 que presenta RCIU con AFP de 5.90 MoM , uE3 0.28MoM y hCG 0.90 MoM al cual se le indica estudio citogenético prenatal en líquido amniótico, reportándose aneuploidia de sexocromosoma compatible con S. de Klinefelter y presentando parto pretérmino. En el caso no. 2 paciente de 30 años, con 17.4 SDG presenta óbito fetal de 34 SDG sin causa aparente con valores de los marcadores: AFP de 2.12 MoM, uE3 0.70 MoM y hCG 0.90 MoM.

El tamiz positivo para S. de Down se determinó en 42/357 sueros que corresponde a 11.7% con 315 casos negativos 88.3 %. De los casos positivos se analiza la asociación de alteraciones o complicaciones pre y perinatales (ver Tabla II) , encontrando tres casos de

preeclampsia (Caso no. 2,16,20) sin encontrar elevación sustancial de algún marcador que nos sugiera *relación directa* (tabla II). Dos casos de RCIU se reportan (Caso no. 5 y 6) el primero explicado por la presencia de aneuploidia de sexocromosomas con diagnóstico de S. de Klinefelter comprobado por estudio citogenético en células de líquido amniótico, el segundo caso presenta parto pretérmino con placenta previa total. En el caso de la alteración cromosómica tanto la AFP como la hCG se encuentran muy elevadas siendo de 5.90 MoM y 4.35 MoM respectivamente. Por otra parte se identifican dos casos con óbito fetal con estudio citogenético normal, con uE3 de niveles bajos de 0.26 MoM. Reportamos en la Tabla II dos casos de aborto de etiología conocida que explica el acontecimiento.

El riesgo para trisomía 18 o S. de Edwards, se realiza en los mismos 357 casos, dando 16 casos positivos para riesgo de esta aneuploidía, correspondiendo al (4.48%) de estos no se detecta ninguno por estudio citogenético positivo 0/16(ver Tabla IV). En relación a las alteraciones del tercer trimestre registramos un caso con RCIU (caso no. 1) , un caso de preeclampsia (caso no. 5), un parto pretérmino (caso no. 10), dos casos con polihidroamnios (caso no. 13 y 14), el primero asociado a genopatía en estudio.

DISCUSION:

El tamiz en el suero materno para defectos del tubo neural, S. de Down y trisomía 18 ha demostrado ser efectivo y eficiente. Un buen número de patologías adicionales también pueden ser detectadas a través de éste tamiz como es el S. de Turner, el hidrops fetal no inmune, daño fetal y otras cromosomopatías, sin embargo no es apropiado utilizar esta prueba específicamente para detectar estas últimas patologías hasta cubrir más estudios que apoyen esta relación. La prueba de tamiz en suero materno es una prueba no diagnóstica que se aplica a la mujer en el segundo trimestre de la gestación y que permite tener beneficios potenciales y limitaciones del estado materno y fetal, pero es innegable el valor como prueba de tamiz.

El tamiz de la triple prueba o mejor conocida como la del triple marcador que incluye AFP, uE3 y hCG es hoy por hoy la prueba de elección y rutina en todas las mujeres embarazadas en especial las menores de 35 años.

Este estudio prospectivo confirma reportes previos que al aplicar el tamiz prenatal utilizando los marcadores en suero materno combinados con la edad materna es un método efectivo para identificar en la mujer riesgo de tener DTN y cromosomopatías.

Varios reportes sugieren que la mujer embarazada en el segundo trimestre con elevaciones o disminución inexplicables de los marcadores sericos principalmente de AFP y hCG, aumentan el riesgo para complicaciones y eventos adversos perinatales.

El propósito de este estudio es determinar en todos aquellos casos con tamiz positivo de riesgo para DTN así como de cromosomopatías entre la semana 15-20 de la gestación que corresponden a tamizes falsos positivos, su posible relación con eventos adversos del embarazo.

En los casos de tamiz positivo para DTN la característica es de presentar AFP por encima de 2.0 MoM, en la Tabla I se reportan los MoM de las concentraciones de AFP siempre presentándose por encima de 2.0 MoM. De estos casos cabe señalar que en solo uno se presenta el DTN abierto, y en dos casos eventos diferentes como una cromosomopatía sexual y un higroma quístico cervical, apoyados por la literatura.

Cuando el tamiz es positivo para cromosomopatía 21, los marcadores presentan una concentración que maneja AFP baja, uE3 bajo y hCG alta para los parámetros utilizados, en nuestro reporte no encontramos elevaciones significativas en los falsos positivos que nos orientaran a relacionar el evento adverso presentado en cinco casos, cuya incidencias es muy baja y lo consideramos coincidental o asociado a eventos cromosómicos o multifactoriales.

Ante un tamiz positivo para trisomía 18, en 16 casos de nuestro estudio los marcadores se cuantifican muy bajos para determinar este riesgo, como puede observarse en la tabla III. En cinco casos se presentaron alteraciones como Preeclampsia, RCIU, parto pretérmino y polihidroamnios, en ningún caso se presentan disminuciones ni elevaciones importantes como para relacionar los eventos presentados, excepto en el caso de diagnóstico de genopatía donde la hCG se encuentra en 0.38 MoM y el uE3 en 0.26 MoM que sugiere que en casos de presentar tamiz positivo para trisomía 18 y descartar esta alteración, vigilar el desarrollo prenatal y neonatal ante la posibilidad de presentar otra alteración genética.

CONCLUSIONES:

El triple marcador continúa siendo una prueba de tamizaje para detección de cromosomopatía y/o defecto de tubo neural, así como para otras patologías genéticas o perinatales en el mundo. Es necesario protocolizar el estudio que permita optimizar la información, analizar las concentraciones de los marcadores y aplicar un modelo basado en el riesgo individualizado para las alteraciones antes descritas. La eficiencia de la prueba es definida para embarazos únicos.

Aunque controversial, la indicación de éste estudio en mujeres mayores de 35 años, es aplicado con el criterio de la práctica médica, con la idea de obtener información sobre otra patología genética o de complicación perinatal, aunque la amniocentesis sea recomendada.

Para poder relacionar en forma significativa esta prueba de tamizaje, es necesario abarcar una mayor población de estudio y eliminar factores predisponentes para las complicaciones o patología del tercer trimestre.

Considero conveniente conocer las concentraciones de los marcadores en la población mestiza mexicana, para ubicar el corte de elevación o disminución lo que permitirá determinar el riesgo para hipertensión, retraso del crecimiento intrauterino, parto pretérmino reportado para otras poblaciones y la posibilidad de relación étnica.

Solicitud para Estudio de Prueba de AFP *Exptl.*
Triple Marcador en Suero Materno (AF-P, uE 3, HGC)

No. de Muestra _____

*Fecha de la Toma: _____
 Año Mes Día

*Nombre de la Paciente : _____

*Fecha de Nacimiento : _____ *F.U.M : _____
 Año Mes Día Día Mes Año

*Edad Gestacional : Por FUM _____ Por USG _____ DBP _____

*Raza: Hispana- Latina _____, Caucásica - Sajona _____, Negra _____, Otra Espec. _____

*No. de Gestaciones: _____, P _____, C _____, A _____

*Gestación Múltiple: Doble _____, Triple _____

*Peso : _____ Kg.

Estatura: _____ Mts. Tabaquismo: Pos. _____ Neg. _____ * Diabetes M.: I _____ II _____

Medicamentos: _____

*USG: Anormal Espec. _____

*Marcadores Bioquímicos Anormales Previamente Cual? _____

Hijo previo con Cromosopatía: _____ Defecto Congénito _____

Fecha del ensayo _____ y Cuantificación de Marcadores:
 Año Mes Día

Alfa-Feto Proteína _____

Estriol Libre _____

HGC Total _____

*Médico

Solicitante: _____

Dirección: _____

Tel: _____ Fax: _____ Procedencia: _____

Suplicamos llenar todos los datos que le sean posibles, los de asteristico son indispensables.

La edad gestacional es fundamental si no es confiable por FUM proporcionarla por USG.

(Con letra de molde, en mayúsculas y Claramente POR FAVOR).

Tabla I. Triple Marcador Positivo (AFP, hCG, uE3) para Defectos de Tubo Neural.

RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS.

Caso No.	Edad Materna (años)	Edad Gestacional (semanas)	AFP (MoM)	uE3 (MoM)	HGC (MoM)	Riesgo	Resultado
1	30.0	19.0	5.90	0.28	4.34	1:5	RCIU *
2	30.0	17.4	2.12	0.70	0.90	1:564	OBITO**
3	36.1	17.3	2.90	0.81	0.68	1:109	Normal
4	32.3	17.0	2.30	0.52	0.88	1:551	Normal
5	41.5	20.6	2.13	0.43	0.42	1:551	Anencefalia
6	29.4	15.5	2.43	0.57	0.78	1:282	Normal
7	32.5	17.1	2.99	0.35	0.86	1:92	Normal
8	33.8	16.1	2.10	0.55	0.54	1:59	Normal
9	19.5	15.0	2.09	0.39	1.19	1:605	Normal
10	33.5	16.0	2.02	0.43	1.10	1:715	Normal
11	37.0	20.6	2.41	0.67	1.54	1:294	Normal

AFP: alfa-feto-proteína, uE3: Estríol no conjugado, hGC: hormona gonadotropina coriónica.

MoM: Múltiplos de la mediana

* Síndrome de Klinefelter, retardo en el crecimiento intrauterino, pretérmino. ** 34 Semanas de gestación

Tabla II. Triple Marcador Positivo (AFP, hCG, uE3) para Síndrome de Down.

RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS.

Ca so No.	Edad Materna (años)	Edad Gestacional (semanas)	AFP (MoM)	uE3 (MoM)	hCG (MoM)	Riesgo Trisomía 21	Resultado
1	27.1	17.0	0.67	0.10	1.41	1:294	Normal
2	27.2	17.2	0.65	1.67	1.37	1:299	EHAE
3	27.1	17.0	0.65	0.36	1.37	1:231	Normal
4	27.3	16.5	0.48	0.17	1.50	1:133	Normal
5	30.0	19.0	5.90	0.28	4.35	1:57	RCIU47XXY
6	28.0	15.4	0.46	0.46	1.15	1:244	RCIU (1)
7	30.7	16.2	0.21	0.15	0.99	1:139	Normal
8	34.8	16.2	0.69	0.54	0.95	1:372	Normal
9	34.9	17.1	0.90	0.36	1.19	1:296	Normal
10	34.3	20.1	0.75	0.24	1.22	1:215	Normal
11	31.2	0.97	0.18	1.75	1.21	1:212	Normal
12	31.8	16.1	0.70	0.12	1.19	1:304	Normal
13	30.2	16.0	1.11	0.23	2.09	1:182	Normal
14	28.4	18.4	0.38	0.48	1.55	1:87	47XX+21
15	30.6	15.5	0.80	0.35	1.30	1:370	Aborto (1)
16	34.6	16.0	1.21	0.44	1.93	1:143	EHAE
17	48.0	17.0	0.52	0.40	0.62	1:215	Normal
18	35.1	16.2	0.37	0.41	0.93	1:86	Normal
19	41.7	16.5	1.25	0.50	1.16	1:126	Normal
20	46.1	16.4	1.82	0.60	0.88	1:1177	OBITO*
21	36.9	19.3	0.63	0.26	1.43	1:57	OBITO
22	42.6	20.1	0.93	0.28	1.05	1:64	Normal
23	39.0	17.0	0.97	0.35	1.37	1:86	Normal
24	43.1	17.2	0.77	0.57	0.65	1:139	Normal
25	42.6	19.3	1.07	0.36	1.00	1:93	Normal
26	40.5	20.6	0.74	0.31	2.13	1:10	Normal
27	32.3	17.8	0.88	0.23	0.94	1:125	Normal
28	35.4	17.5	0.93	0.21	0.60	1:29	Normal
29	35.6	16.1	0.51	0.55	0.80	1:210	Normal
30	43.8	18.0	0.67	0.30	0.50	1:135	Normal
31	39.8	19.2	0.68	0.29	0.88	1:109	Normal
32	37.1	16.2	1.24	0.38	1.39	1:211	Normal
33	35.7	15.5	0.83	0.21	0.99	1:355	Normal
34	36.8	16.1	1.28	0.37	1.41	1:226	Normal
35	41.7	15.0	1.20	0.08	1.19	1:101	ABORTO**
36	36.8	16.1	1.28	0.37	1.41	1:226	Normal
37	36.6	15.5	0.78	0.19	0.94	1:278	Normal
38	41.7	20.0	0.82	0.56	1.31	1:44	Normal
39	42.5	15.1	1.10	0.37	0.62	1:365	Normal
40	36.5	15.0	1.17	0.38	1.32	1:239	Normal
41	38.2	20.4	0.92	0.25	1.24	1:124	Normal
42	35.4	17.8	0.94	0.21	0.60	1:29	Normal

AFP alfa-feto-proteína, uE3: Estriol no conjugado, hGC: hormona gonadotropina coriónica.

MoM: Múltiplos de la mediana. * Obito de 32 semanas de gestación, enfermedad hipertensiva aguda del embarazo severa, Síndrome de HELLP (Hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia).

** Síndrome de Down (47XX+21).

Tabla III. Triple Marcador Positivo (AFP, hCG, uE3) para Trisomía 18.

RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS.

Caso No.	Edad Materna (años)	Edad Gestacional (semanas)	AFP (MoM)	uE3 (MoM)	HGC (MoM)	Resultado
1	38.1	15.6	0.58	0.60	0.14	Normal
2	27.0	16.5	0.71	0.41	0.57	Normal
3	26.9	17.2	0.51	0.51	0.22	Normal
4	38.6	18.4	0.50	0.29	0.27	Normal
5	38.8	16.1	0.63	0.37	0.47	Normal
6	29.3	18.0	0.72	0.50	0.38	Normal
7	31.3	17.5	0.66	0.10	0.52	Normal
8	31.3	16.1	0.54	0.54	0.52	Normal
9	35.1	20.6	0.74	0.30	0.44	DELECIÓN **
10	37.2	19.1	0.62	0.56	0.49	Normal
11	34.1	17.2	0.67	0.40	0.36	Normal
12	33.2	16.0	0.55	0.24	0.40	Normal
13	31.3	18.2	0.70	0.26	0.38	GENOPATIA*
14	31.1	18.3	0.75	0.36	0.53	Normal
15	33.2	18.1	0.64	0.32	0.46	Normal
16	28.1	18.3	0.52	0.44	0.25	Normal

AFP: alfa-feto-proteína, uE3: Estriol no conjugado, hGC: hormona gonadotropina coriónica, MoM: múltiplos de la mediana. ** Delección del cromosoma 5 *Genopatía (hipertelorismo, cuello corto, micrognatia, dolicocefalo, clinodactilia, 46 XX).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bianchi DW: Prenatal diagnosis by analysis of fetal cells in maternal blood. *J Pediatr* 127:847-856, 1995.
2. Lantz, M.E, William F, Williams M. The effect of sample preparation and storage on maternal Triple-Marker Screening. *Obstet Gynecol.* 1995; 85: 919-923.
3. Wald NJ. et al. First trimester biochemical screening for Down syndrome. *Ann Med* 1994;26:23-29.
4. Benn P, Home D, briganti S et al. Prenatal diagnosis of diverse chromosome abnormalities in a population of patients identified by triple-marker testing as screen positive for Down syndrome. *Am J Obstet and Gynecol* 1995; 173(2): 496-501.
5. Wenstrom KD, Desai. et al. Comparison of multiple-marker screening with amniocentesis for the detection of fetal aneuploidy in women > or 35 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1287-1292.
6. Elías F, Simpson JE. Maternal serum screening. Ed. Churchill. Livingstone 1992. Cap. 2-3, p.p. 25-58.
7. Jimenez- Balderas E. Salamanca F. Estudio de malformaciones congénitas en 105,825 nacimientos consecutivos. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 42:744-748. 1985
8. Bartels, L. et al. Maternal serum HGC in pregnancies with fetal aneuploidy. *Am J Hum Genet* 37, 261, 1990.
9. Beekhuis, J. R. et al. The influence of serum screening on the amniocentesis rate in women of advanced maternal age. *Prenat Diagn.* 14(3):199-202, 1994.
10. Bogart, MH et al. Human chorionic gonadotropin levels in pregnancies with aneuploidies fetus. *Prenat Diagn* 9, 379-384. 1987.
11. Arab, H. et al. Maternal serum beta human chorionic gonadotropin combined with maternal serum AFP appraise superior for prenatal screening for DS than either test alone. *Am J Hum Genet* 43, A225-230, 1988.

12. Selafin C. M. et al. Prenatal pathology at term associated with elevated mid trimester maternal serum AFP concentrations. *Am J Obstet Gynecol*. Vol. 158. pp:1064-1066, 1993.
13. Burton, Bk. Unexplained elevated maternal AFP and adverse perinatal outcome. *Maternal serum screening*, New York, Churchill Livinstone, 109-119. 1992.
14. Dick, PT. Periodic health examination, 1996 update: Prenatal screening for and diagnosis of Down syndrome. Canadian Task Force on the periodic health examination. *Can Med Assoc J* 154(4):465-479, 1996.
15. Kellner LH, Weiss R, Weiner Z, et al. The advantages of using triple-marker screening for chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 831-836.
16. Kellner LH, Weiner Z, Weiss RR, et al. Triple marker (alpha fetoprotein, unconjugated estriol, human chorionic gonadotropin) versus alpha-fetoprotein plus free-beta subunit in second-trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome: A prospective comparison study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173 (4). 1306-1309.
17. Norgaard p. B. et al. A new simple and rapid dual assay for AFP and free Beta HGC in screening for Down syndrome. *Clin Genet*:45: 1-4. 1994.
18. Shohat M. et al. Down syndrome prevention program in a population with an older maternal age. *Obstet Gynecol* 85(3):368-373, 1995.
19. Walters C. Poor pregnancy outcome associated with elevated maternal serum AFP in combination increased risk for Down's syndrome. *Prenat Diagn*. Vol. 13 No. 21. pp: 2212-22.1 1993.
20. Beekhuis, J. R. et al. Increased maternal serum AFP, HGC in compromised pregnancies other than neural tube defects or Down Syndrome. *Prenat. Diagn*.12, 643-647 1992.
21. Tanaka M. J. Fetal growth in patients with elevated maternal serum HGC levels. *Obstet Gynecol* 81, 341-343. 1993.
22. Haddow J. E. et al. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *The New England Journal Of Medicine*. Aug. 27. 588-593. 1992.

23. Macri, J. N. et al. Maternal serum Down Syndrome screening: UE3 Ins not useful. *Am J Obstet Gynaecol.* 162, 672-673. 1990.
24. Owen P. et al. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in women less than 35 years of age using Alpha-fetoprotein, HGC, and unconjugated estriol: a prospective 2 year study. *Obstetrics and Gynecology.* Vol. 80.3. September. 353-358. 1992.
25. Van Lith JM. First trimester maternal serum alpha-fetoprotein as a marker for fetal chromosomal disorders. Dutch Working party on prenatal diagnosis. *Prenat Diag* 14:961-971, 1994.
26. Brock DJ. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 2(770):197-199, 1972.
27. Merkatz, et al. Association between low maternal serum AFP and fetal chromosome. *Am J Obstet Gynecol.* 148, 886-894. 1984.
28. Waller DK, Lusting LS, Cunningham Gc, et al. The Association Between Maternal Serum Alpha-fetoprotein and Preterm Birth, Small for Gestational Age Infants, Preeclampsia and Placental Complications. *Obstet Gynecol* 1996; 88:816-22.
29. Waller DK, Lusting LS, Smith AH. Alpha-fetoprotein: A Biomarker for pregnancy outcome. *Epidemiology* 1993;4:471-8.
- 30 Boyd PA. Why might maternal serum alpha-fetoprotein high in pregnancies in which the fetus is normally formed? *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:93-5.
31. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ: Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:330-333.
32. Merksamer R, Israel N, Dar H. Unconjugated estriol as maternal serum marker for the detection of Down Syndrome Pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 1996;11:99-105.
33. Gonen R, Perez R, David M, Dar H, Merksamer R, Sharf M: The association between unexplained second trimester maternal serum hGC elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1992; 80:83-86.

34. Santolaya FJ, Burd LJ, Burton BK. Clinical significance of low levels of second -trimester maternal serum Human Chorionic Gonadotropin. Fetal Diagn Ther 1994;9:362-366.

35. Knowles S, Flett P. Multiple marker screen positivity in the presence of hidrops fetalis. Prenat Diagn 1994; 14:403-405.

36. Shipp TD, Wilkins-Haug L. The association of early- onset fetal growth restriction, elevated maternal serum alpha-fetoprotein, and the development of severe pre-eclampsia. Prenat Diagn 1997; 17 (4) 305-309.

2000 10 10 10 10
SALE 10 10 10 10