

112424



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL

**EFICACIA DE LOS MARCADORES NO
INVASIVOS DEL PRIMER TRIMESTRE, EN EL
TAMIZAJE DE TRISOMÍA 21 EN POBLACIÓN NO
SELECCIONADA: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN
MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA:
NÉSTOR MEDINA CASTRO

ASESOR: JUAN MANUEL GALLARDO GAONA



MÉXICO, D. F.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA



DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL**



**DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA MATERNO
FETAL DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

RESUMEN	4
ANTECEDENTES	4
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
METODO DE LA REVISIÓN	11
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS	30

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

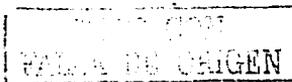
EFICACIA DE LOS MARCADORES NO INVASIVOS DEL PRIMER TRIMESTRE, EN EL TAMIZAJE DE TRISOMÍA 21 EN POBLACIÓN NO SELECCIONADA: REVISIÓN SISTEMÁTICA

RESUMEN

Hace décadas se introdujo el escrutinio de las cromosopatías más frecuentes como los es la trisomía 21 (T21). Desde entonces y hasta la fecha se han propuesto diversos marcadores. La que ha ganado más popularidad es la translucencia nucal (TN), que combinada con edad materna y marcadores bioquímicos como la PAPP-A y la fracción libre de subunidad beta de hCG (FLsβ), han mostrado en algunos estudios sensibilidades elevadas. Además estos marcadores ofrecen un diagnóstico más temprano entre las 10 y 14 semanas. **OBJETIVO:** establecer si de manera consistente estos marcadores cuentan con índices de eficacia propios de las pruebas de escrutinio. **MÉTODOS:** se realizó una búsqueda bibliográfica de textos de revisión sobre el tema y una búsqueda en la base de datos electrónica MEDLINE, encaminadas a detectar estudios que evaluaran a estos marcadores como métodos de escrutinio en población de bajo riesgo. Los estudios seleccionados tuvieron que cumplir criterios de relevancia, diseño, desenlace y disponibilidad. El proceso de selección descarto inicialmente una gran variedad de estudios no relevantes para el tema. Superaron la fase de análisis de resumen (abstract) 24 artículos. Se realizó análisis de cada uno de ellos en busca de los datos que permitieran el cálculo de índices como las tasas de detección y de falsos positivos entre otros. Los datos se vertieron en tablas y se realizó un análisis de calidad de los trabajos incluidos. **RESULTADOS:** 13 de los 24 estudios encontrados cumplieron con los criterios de inclusión. Las tasas de detección y falsos positivos variaron por diversos factores los cuales se comentan a lo largo de la revisión. **CONCLUSIONES:** La TN sola o en combinación con edad materna y/o marcadores bioquímicos es eficaz en el escrutinio de T21 en población no seleccionada. Hacen falta estudios que confirmen su efectividad en relación a los métodos de escrutinio actualmente aceptados.

ANTECEDENTES

El escrutinio implica la aplicación de pruebas diagnósticas simples, baratas y seguras en población de bajo riesgo, con el fin de obtener una población selecta de individuos con alto riesgo de tener el padecimiento en cuestión. Posteriormente, en esta población selecta se llevan a cabo procedimientos diagnósticos confirmatorios, generalmente complejos que conllevan riesgo y/o costo. Epidemiológicamente, las pruebas de escrutinio en general se caracterizan



por tener una alta sensibilidad a expensas de muchos falsos positivos, y consecuentemente, baja especificidad. (1)

Como en muchas otras condiciones, el diagnóstico prenatal de cromosopatías, cuenta con métodos diagnósticos de escrutinio y confirmatorios. Los primeros, que habitualmente son no invasivos, incluyen edad materna, marcadores bioquímicos y ultrasonográficos. Actualmente, los marcadores aceptados para escrutinio de las cromosopatías más frecuentes (aneuploidias como la trisomía 21 o 18), son los bioquímicos en sangre materna durante el segundo trimestre (hCG, α -FP, Inhibina A y E3 no conjugado), aunados a edad materna y ajustados por distintas variables como peso, raza, diabetes, tabaquismo, etc. (2,3)

La razón fundamental de asociar distintos marcadores es que aumenta la tasa de detección, pero manteniendo siempre un máximo de falsos positivos del 5%. Si tomamos a la edad materna avanzada (igual o mayor a 36 años) como único marcador, tenemos una detección del 30% de trisomías 21. Si la asociamos a un marcador bioquímico (hCG, α -FP, Inhibina A o E3 no conjugado) obtenemos tasas de detección que varían entre el 36% y 49%. Si asociamos la edad materna a dos marcadores bioquímicos (existen varias combinaciones) la tasa de detección se eleva hasta un 54%. Si tenemos 3 marcadores más la edad materna la tasa de detección varía entre 59% y 64%. Finalmente si asociamos 4 marcadores con la edad materna avanzada logramos hasta un 67% de detección con algunas combinaciones. (4) Por otro lado, si tomamos edad materna más hCG, α -FP y E3 no conjugado tenemos una detección entre el 60% y 80% para trisomía 18, con una tasa de falsos positivos del 0.4%. (5) Como se logra apreciar los marcadores bioquímicos aumentan aproximadamente un 30% las tasas de detección, sin embargo esto se aleja mucho de lo deseable en cuanto a sensibilidad y especificidad se refiere.

Los marcadores ultrasonográficos para aneuploidias durante el segundo trimestre varían dependiendo de la alteración. Para síndrome de Down tenemos el pliegue



nucal (igual o mayor a 6mm), ventriculomegalia, defectos cardiacos, calcificaciones intracardiacas, intestino hiperecogénico, pielectasias, fémur y humero cortos, clinodactilia, hipoplasia de la falange intermedia del 5º dedo, pie en sandalia, pliegue simiano, atresia duodenal, etc. Si nos sujetáramos únicamente a estos marcadores como método de escrutinio, detectaríamos solo el 30% a 40% de los síndromes de Down. Los marcadores para trisomía 18 incluyen quiste de plexo coroide, cráneo en forma de fresa, cerebelo pequeño y cisterna magna amplia, defectos cardiacos, onfalocoele, hernia diafragmática, defecto del tubo neural, retardo en el crecimiento, polihidramnios, micrognatia, higroma quístico, etc. Estas alteraciones se observan en el 80% y 90% de las trisomías 18 durante el segundo trimestre. Los marcadores descritos para trisomía 13 incluyen holoprosencefalia; defectos faciales y cardiacos, riñones quísticos, polidactilia, onfalocoele, higroma quístico, microcefalia; etc. Estos marcadores se observan entre el 90% y 100% de los fetos con trisomía 13. Otras alteraciones como el síndrome de Turner, las triploidias, la trisomía 9, etc, también cuentan con sus marcadores propios. (6) Algunos autores han sugerido que la combinación de diversos marcadores ultrasonográficos tiene una sensibilidad del 81% y especificidad del 93% para las trisomías 18 y 21. (7) Sin embargo, el valor individual que guarda cada uno de estos marcadores aún no se define. (8)

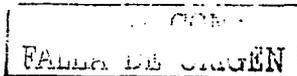
Smith-Bindman y cols. (9), realizaron un metanálisis de 56 artículos que en conjunto incluyeron 1,930 fetos con síndrome de Down y 130,365 fetos sin la aneuploidía, para evaluar el papel de los marcadores aislados ultrasonográficos del segundo trimestre en el diagnóstico de esta patología. El 88% de los estudios se llevó a acabo en población de alto riesgo, lo que condicionó una prevalencia de síndrome de Down del 1.5%, en contraste con la prevalencia de 0.1% en población general. La sensibilidad de cada uno de los marcadores evaluados, cuando se presentaron en forma aislada, varió del 1% para el quiste de plexo coroide hasta el 16% para el acortamiento femoral. La presencia de pliegue nucal se asoció a un incremento de 17 veces la probabilidad de síndrome de Down. Sin embargo, dado que el pliegue nucal se presenta en una minoría de las trisomías

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

21, su ausencia no descarta la presencia de la aneuploidía. En cuanto a los valores predictivos, el marcador que mejor comportamiento tuvo fue el pliegue nucal. Cuando fue positivo este marcador, el riesgo de síndrome de Down fue del 2% al 5%. Todos los marcadores tuvieron valores predictivos negativos mayores al 99%, reflejando la baja frecuencia del síndrome de Down. Los autores calcularon que en el mejor de los casos se deberían realizar 4,454 ultrasonidos para detectar a un solo caso de trisomía 21. Además, invariablemente se presentan altas tasas de falsos positivos que al ser sujetos a confirmación diagnóstica invasiva, se producirían más pérdidas posprocedimiento que el número de trisomías detectadas.

Así, durante el segundo trimestre el único método de escrutinio aceptado es el triple marcador sérico. Como dijimos, una de las características más importantes de las pruebas de escrutinio es su alta sensibilidad, sin embargo este no es el caso del triple marcador. Más aún, si tomamos en cuenta que las pruebas confirmatorias existentes deben de contar con un periodo de 2 a 3 semanas para proporcionar el diagnóstico final, muchas veces se establece el diagnóstico cerca de la mitad del embarazo. Un diagnóstico más temprano es deseable, ya que permite mayor privacidad para la pareja y menos riesgo para la paciente, en caso de terminación del embarazo.

En un intento por resolver los problemas del escrutinio de aneuploidías durante el segundo trimestre, se han explorado variables más tempranas, cuya medición sea más precisa y exacta. Muchos estudios se han realizado para establecer la sensibilidad y especificidad de muy diversos marcadores. Dentro de los que se pueden citar α -FP, uE3 (estriol no conjugado), gonadotropina coriónica humana (hCG) total, fracción libre de subunidad beta o de subunidad alfa de hCG, proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), CA-125, Inhibina dimérica A, progesterona, fosfatasa alcalina placentaria, translucencia nucal (TN), hueso nasal, etc. (10) Los marcadores que se ha sugerido, tienen las mejores



características son tanto bioquímicos (PAPP-A y fracción libre de subunidad beta de hCG) como ultrasonográficos (TN y hueso nasal).

Traslucencia Nucal

El primero en proponer que el aumento del grosor de tejido en la porción posterior del cuello fetal pudiera estar asociado con trisomía 21 fue Benacerraf y cols. (11,12) A este marcador se le llamó pliegue nucal y se mide durante el segundo trimestre del embarazo. Con la frecuente observación ultrasonográfica de la región, se observó que este engrosamiento se presentaba en fetos durante el primer trimestre. Es lógico que posteriormente se propusiera que medir la misma zona durante el primer trimestre pudiera también relacionarse con aneuploidías. En la actualidad existen un sin número de estudios que han confirmado esta asociación. Sin embargo la mayor parte de estos estudios han sido retrospectivos y se realizaron en población de alto riesgo para aneuploidías. Ya que el desempeño de una prueba diagnóstica de escrutinio es dependiente de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada, los resultados de los estudios iniciales de TN que incluyen a población de alto riesgo, no deben ser extrapolados para el uso de esta herramienta en población general ya que se sobre estimaría el desempeño de la misma. (13,14)

Existen varios mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar la presencia de este signo ultrasonográfico. Dentro de los más aceptados encontramos la falla cardíaca por defectos estructurales del corazón y grandes vasos, congestión venosa, composición anormal de la matriz extracelular, desarrollo anormal o retardado del sistema linfático, hipoproteinemia, anemia, infección, etc. (15)

Con el fin de aumentar la reproducibilidad de las mediciones, se han desarrollado normas precisas para la medición de la TN lo más precisamente posible. No es motivo del presente apartado hacer un resumen de estas, y se refiere a la persona interesada a los textos que existen sobre el tema para mayor información al respecto.(16)

Por otro lado, Cicero y cols. (17), describieron recientemente la asociación de hueso nasal y trisomía 21 en 701 embarazos entre las 11-14 semanas de gestación. A esta publicación original se han agregado otras que, al igual que la primera, evalúan a este marcador en población de alto riesgo. Actualmente la literatura que existe al respecto es escasa.(18,19)

Marcadores Bioquímicos

Solo la PAPP-A y la fracción libre de β -hCG, han demostrado claramente ser útiles en el diagnóstico de aneuploidías durante el primer trimestre de la gestación. (20) Existen múltiples estudios que valoran, desde una perspectiva diagnóstica, la asociación de dichas hormonas con cromosomopatía, en forma individual o asociadas. Como ya se ha dicho, la asociación de distintos marcadores para cromosomopatía es ventajoso ya que aumenta la tasa de detección. Este es el caso de estas dos hormonas.

No se sabe que función biológica desempeña la PAPP-A. Sin embargo se sabe que es una glicoproteína secretada por la placenta, que tiene 4 subunidades, peso molecular total de 750,000 kD y que se puede detectar a partir de las 8 semanas de gestación. Dos de sus subunidades, guardan gran homología con la proforma de la proteína básica principal de los eosinófilos. No se sabe que significado tenga esta relación estructural. Esta glucoproteína se encuentra disminuida transitoriamente durante el primer trimestre, en los embarazos con fetos con síndrome de Down.

Por otro lado, la hCG es otra glucoproteína placentaria, compuesta por dos subunidades (α y β). La subunidad alfa es similar a las de otras subunidades alfa de hormonas hipofisarias. La fracción beta es la que le da especificidad biológica a la hormona. Su papel más conocido es la estimulación y perpetuación del cuerpo lúteo y por tanto el sostenimiento de la gestación. La subunidad beta tiene un peso molecular de 20,000kD y su medición en sangre materna refleja su secreción

TESIS COMO
TALLA DE OROGEN

placentaria y la separación enzimática de la hCG preformada. No hay función biológica conocida de la fracción libre de subunidad beta de hCG. La fracción beta suele estar aumentada en los embarazos con fetos con trisomía 21, quizá como consecuencia de una aceleración en los mecanismos enzimáticos de lisis hormonal.

En la amplia literatura que existe en relación a dichos marcadores, es frecuente encontrar que un mismo marcador se evalúa en distintos puntos de corte, distintas poblaciones y en su caso con o sin estandarización de la técnica de medición. Lo anterior crea confusión, ya que muchas veces la sensibilidad, especificidad y otros valores, se ven afectados por estos factores.

Dentro del contexto general comentado en los antecedentes, es claro que por sus ventajas, la tendencia en el diagnóstico durante el embarazo de las cromosomopatías más frecuentes como la trisomía 21, es hacer un diagnóstico más certero y temprano. Dado que el primer paso en el diagnóstico de esta patología es el escrutinio, el objetivo de este estudio es detectar y analizar todas aquellas publicaciones que se hayan realizado en este sentido. Según los datos que dominan en la literatura, el marcador ultrasonográfico más estudiado durante el primer trimestre es la TN. A este se le han asociado tanto edad materna, como los marcadores bioquímicos PAPP-A y la fracción libre de fracción beta de hCG. Por tanto, el presente análisis sistemático se dirige principalmente a la TN solo o en asociación con edad materna o marcadores bioquímicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué tan eficaces son la TN, la PAPP-A y la fracción libre de fracción beta en el escrutinio de trisomía 21 durante el primer trimestre del embarazo en población no seleccionada?

MÉTODO DE LA REVISIÓN

1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda en MEDLINE (1966-2003), con las siguientes restricciones:

- Estudios publicados en inglés o español.
- Fecha de publicación entre enero de 1990 y julio de 2003
- Los términos utilizados como palabras clave fueron:
 - Escrutinio del primer trimestre
 - Translucencia nucal
 - PAPP-A.
 - Fracción libre de subunidad beta de hCG.
- Se excluyeron artículos de revisión, cartas o comentarios al editor, reportes de casos y artículo en idiomas distintos al inglés o el español.
- Asimismo, se realizó búsqueda manual de bibliografía relevante sobre el tema, en libros y artículos de revisión, con el fin de extraer más referencias afines al tema.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron todos los artículos que evaluaran a la TN, a la PAPP-A y la fracción libre de fracción beta de hCG como métodos de escrutinio durante el primer trimestre en población no seleccionada de embarazos con feto único.

Para ser incluidos los artículos tuvieron que satisfacer criterios de relevancia, desenlace, diseño y disponibilidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- **Relevancia:** Los artículos considerados como relevantes fueron aquellos cuyo objetivo era el tamizaje de aneuploidías en el 1er trimestre utilizando TN y marcadores bioquímicos (PAPP-A y FLSβ).
- **Diseño:** estudios transversales prospectivos o retropectivos que incluyeran a población no seleccionada (edad materna menor de 32 años) y que contaban con los datos necesarios para realizar los cálculos de exactitud.
- **Desenlace:** Aquellos artículos cuyo estándar de oro fuera el cariotipo realizado ya sea pre o posnatalmente y seguimiento obstétrico y neonatal.
- **Disponibilidad:** se considero como indispensable que se contara con los estudios en extenso, de otra manera no serían incluidos en la revisión.

3. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Se ubicó cada estudio por nivel de evidencia, según el NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD). (46)

JERARQUÍA DE EVIDENCIA PARA ESTUDIOS QUE EVALÚAN EXATITUD

Nivel	Descripción
I	Comparación cegada con un estándar de referencia en una muestra apropiadamente definida de pacientes consecutivos
II	Uno de las siguientes deficiencias: Espectro reducido de pacientes Estándar de referencia diferencial
III	Dos de las siguientes deficiencias: Estándar de referencia no cegado Diseño de casos y controles
IV	Tres de las siguientes deficiencias
V	Opinión de experto sin evaluación crítica, basada en eventos fisiológicos, investigación teórica o principios básicos.

4. EXTRACCIÓN Y SÍNTESIS DE DATOS

Una vez seleccionados los artículos se extrajeron de cada uno características importantes como año, número de sujetos estudiados, numero de sujetos con

TESIS CON
DE CALIDAD

trisomía 21, edad materna, rango de edades gestacionales al ser practicado la evaluación, así como puntos de corte y métodos de medición entre otras.

Asimismo, se extrajeron o calcularon tasa de falsos positivos, tasa de detección (sensibilidad), especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, exactitud y razones de verosimilitud tanto positiva como negativa, de cada uno de los artículos analizados.

TESIS CON
FALLA DE FUENTE

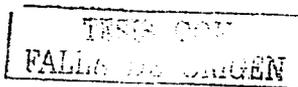
RESULTADOS

1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Se detectaron una gran cantidad de artículos potencialmente relevantes durante la búsqueda de las bases de datos electrónicas y revisiones manuales de artículos de revisión y otros textos sobre el tema. Esto se atribuye a la gran sensibilidad de los términos seleccionados pero a expensas de una baja especificidad. El proceso de selección por el que pasaron los estudios así obtenidos se describe a continuación:

1. Inicialmente se descartaron aquellos estudios que en el resumen (abstract) quedaba claro que no cumplían los criterios de inclusión o que no eran relevantes para los objetivos de la revisión.
2. Posteriormente se realizó un esfuerzo por conseguir los artículos que fueran de interés por abstract o título (21-45).
3. Los que se obtuvieron fueron nuevamente analizados en busca de que llenaran los criterios de inclusión y aquellos que no lo hicieron fueron descartados (30-37,43-46).

De los 26 estudios en la literatura durante la búsqueda, 8 en el caso de la TN y 6 para la asociación de translucencia nugal y marcadores bioquímicos, superaron el proceso de selección. Lo que da un total de 14 estudios incluidos en el análisis (21-29,38-40,46). De los 12 estudios descartados 6 de ellos fue por no obtenerlos en texto completo (30-32,35,43,47) y 6 por no cumplir con los diversos criterios de inclusión como población no seleccionada, ausencia de datos necesarios para realizar los cálculos, etc. (33,34,36,37,44,45). Uno de los estudios que no pudieron conseguirse (47) corresponde simplemente a la actualización del grupo de pacientes que inició su seguimiento en 1998. Este grupo ha sido objeto de dos publicaciones previas (40,46), las cuales fueron incluidas en este análisis. Por último el estudio realizado por Wapner (42) se publicó como póster y no aportaba los datos necesarios para incluirlo en el análisis.



2. ESTUDIOS QUE EVALUAN A LA TRANSLUCENCIA NUCAL

Como se puede observar en la Tabla 1, existe una evolución en los puntos de corte utilizados por los distintos estudios. Asimismo, inicialmente los estudios no tomaron en cuenta la estandarización de la maniobra y tampoco se asoció la edad materna a la TN. Estas desigualdades entre los estudios tienen un impacto importante en la exactitud y otras mediciones relacionadas como se podrá observar (Tabla 1). El total de embarazos involucrados en dichos estudios fue de 128,847 y el número de trisomías 21 fue de 399, lo que condiciona una prevalencia de síndrome de Down de 1:323. El método de confirmación prenatal fue el cariotipo y postnatalmente la revisión al nacimiento. La edad materna promedio fue de 29.4, comprendiendo un rango desde 14 hasta 49 años. A continuación se detallan los pormenores de cada uno de los estudios incluidos.

El estudio prolectivo publicado por Roberts LJ, Bewley S y cols. en Londres en 1995, consta de dos publicaciones sucesivas (21,22). En la primera fase del estudio los autores evalúan reproducibilidad de la medición de la TN. En la segunda fase comprende la medición transabdominal de la TN entre las 8 y 13 semanas de gestación, tomando como punto de corte una medición igual o mayor de 3mm. La medición se logró en el 66% de los embarazos. Con estos parámetros se obtuvieron 70 TN positivas, las que incluyeron a 1 de los 3 fetos con trisomía 21 que contenía esta población, con una tasa de falsos positivos de 6.0%. Se obtuvo seguimiento de los embarazos en el 93% de los casos. En la tabla 1 se resumen otros datos de importancia. Los autores concluyen que aunque es factible la medición de la TN en la mayoría de los casos, sin embargo dada la tasa de detección (33%) y tasa de falsos positivos (6%) de la prueba en el estudio queda en duda la aplicabilidad de esta como método de escrutinio.

El estudio prolectivo y observacional publicado por el grupo de Taipale en Helsinki en 1997 (23), realizó mediciones transvaginales de TN entre las semanas 10 y 16. Las mediciones se obtuvieron en 98.6% de los casos. Se observaron 76 mediciones de 3mm o mayores y éste grupo incluyó a 7(54%) de los 13 fetos con

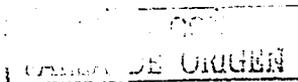
NON
ORIGEN

trisomía 21 y la tasa de falsos positivos fue de 0.9%. Cabe señalar que no se realizó estandarización de la maniobra ni se tomó en cuenta la edad materna para el cálculo de riesgo. Los autores concluyen que la medición transvaginal de TN es un adecuado medio de escrutinio, con la ventaja de que se puede realizar más tempranamente en el embarazo.

El estudio prolectivo publicado por Hafner y su grupo en Viena en 1998 (24), utilizó un abordaje transabdominal para la medición de TN entre las semanas 10 a 13 y un punto de corte de 2.5mm. Con estos parámetros se obtuvo una tasa de éxito del 100%, siendo positivos 74 casos (1.75%) lo que detectó 4 de 7 fetos con Sx. de Down. La tasa de falsos positivos fue de 1.7%. No se realizó estandarización de la maniobra, ni se especifica seguimiento alguno de los pacientes. Los autores concluyen que la medición de TN es una herramienta útil en población de bajo riesgo.

El estudio prolectivo publicado por Theodoropoulos y cols. en Grecia en 1998 (25), tomo como punto de corte el percentil 95 de la TN medida transabdominalmente. Se obtuvo una positividad de 101 fetos con una tasa de falsos positivos del 2.3. una detección de 10 (91%) de 11 fetos con trisomía 21 y sensibilidad del 91%. Cabe señalar que para el cálculo del riesgo se tomo en cuenta la edad materna. Se realizó seguimiento en el 100% de las pacientes en las que no hubo indicación de cariotipo. Los autores concluyen que la eficacia de la TN como método de escrutinio para anomalías cromosómicas como la trisomía 21 es buena.

El estudio multicéntrico prolectivo en cabezado por Snijders y publicado en 1998 (26), reúne por si solo a más de la mitad de la casuística del presente análisis, tomo como punto de corte la precentila 95 para edad gestacional. La medición se realizó transabdominal o transvaginal según fue apropiado, entre las semanas 10 y 14. Con estos parámetros la TN se encontró por arriba de lo normal en 4,209, con lo que se detectaron 234 de 326 fetos con trisomía 21, lo que deja una tasa de detección del 72% con una tasa de falsos positivos del 4.4%. No se menciona si



hubieron fetos en los que no se pudo realizar la medición. Aunque no se dice con detalle, aparentemente hubo un seguimiento de casi el 96% de la población inicialmente reclutada. Sin embargo, aproximadamente el 4% de los embarazos se perdieron para seguimiento y se sacaron del análisis. Los autores concluyen que comparativamente con otras técnicas de escrutinio, la TN ofrece una mayor sensibilidad con una tasa similar de falsos positivos.

El estudio prolectivo publicado por Schwärzler y cols. en el hospital St. George's de Londres en 1999 (27), obtuvo mediciones transabdominales de TN en un 93% y el resto por vía transvaginal. Los autores tomaron en cuenta la edad materna y la longitud corona cauda para el cálculo del riesgo. La medición fue realizada por ultrasonografistas previamente estandarizados. El punto de corte de la TN fue de 2.5 mm, con lo que se obtuvieron 230 casos positivos (5.1%), una tasa de falsos positivos de 4.7% y la detección de 8 (67%) de 12 fetos con trisomía 21. Se realizó seguimiento de las pacientes, de los embarazos y los neonatos. Los autores concluyen que la medición de TN es una herramienta de escrutinio útil en población no seleccionada.

El estudio prolectivo publicado en el 2001 por Wayda y cols. en Hungría (28), fue diseñado para determinar la eficacia de la medición transvaginal de TN como método de escrutinio. Tomó como punto de corte una medición de TN de 2.5 mm, con lo que se obtuvo una positividad de 4.5% con una tasa de falsos positivos de 4.3% y la detección de 17 (100%) de 17 fetos con trisomía 21. Vale la pena señalar que el seguimiento de los sujetos incluidos se logró en 6,841 pacientes del total. Los autores concluyen que la aplicación de la medición de TN es altamente eficiente para el tamizaje de aneuploidias.

El estudio prolectivo publicado en el 2001 por Brizot y cols. en la universidad de Sao Paulo en Brasil (29), tomó como punto de corte el percentil 95 de la TN con un abordaje transabdominal y transvaginal, según el caso. Se obtuvieron 222

casos positivos con una tasa de falsos positivos de 5.3%, una tasa de detección de 7 (70%) de 10 fetos con trisomía 21. Se realizó estandarización de la maniobra. La medición fue exitosa en todos los casos. Se reporta seguimiento del 85.3%. Los autores concluyen que la TN es un método efectivo para el escrutinio del síndrome de Down.

3. ESTUDIOS QUE EVALUAN A LA TRANSLUCENCIA NUCAL Y A LOS MARCADORES BIOQUIMICOS EN COMBINACIÓN

En la tabla 2 se observan algunas características de importancia a cerca de los 5 estudios que combinan la TN y los marcadores bioquímicos para el cálculo de riesgo para T21 durante el primer trimestre de la gestación.

El estudio prospectivo publicado en 1999 por De Basio y cols., y realizado en Genova, Italia, realizo mediciones ultrasonográficas transabdominales de TN y toma de marcadores bioquímicos entre las 10 y 14 semanas. Tomando como punto de corte un riesgo de 1 en 350, se obtuvo una tasa de detección de 69% (11 de 13 fetos con T21) con una tasa de falsos positivos de 4.5. Tomando en cuenta únicamente la TN la tasa de detección fue de 61%, con una tasa de falsos positivos de 6.7. No se mencionan tasas de fracaso de medición de TN o marcadores bioquímico, ni seguimiento de las pacientes. Los autores concluyen que hacen falta estudios comparativos con el escrutinio del 2º trimestre.

El estudio prospectivo multicéntrico publicado en 2000 por Krantz y cols, incluyo embarazos entre 10.4 y 13.6 semanas. De los 10,106 embarazos inicialmente reclutados, solo 5890 cumplieron con todos los criterios para incorporarse en el estudio. La maniobra fue estandarizada, aunque no se menciona punto de corte alguno. La tasa de detección con la combinación de marcadores fue de 91% a una tasa de falsos positivos de 5%. Con la misma tasa de falsos positivos, la TN sola obtuvo una tasa de detección de 74%. Al incluirse en el estudio solo aquellas pacientes que contaban con los criterios de inclusión, no se reportan tasas de falla en las mediciones. No se menciona el seguimiento. Los autores concluyen que la

TESIS CON
FALLA DE SEGUIMIENTO

prueba combinada de tamizaje durante el primer trimestre es efectiva y ofrece beneficios sobre los previamente encontrados del segundo trimestre.

El estudio prolectivo realizado en Inglaterra y publicado en el 2002 por Spencer y cols. (40,46), incluyó a embarazos entre las 10.3 y 13.6 semanas de gestación. En esta población se presentaron 7 casos de T21, 6 (86%) de ellos detectados por los marcadores, con un 4% de falsos positivos. Se realizó estandarización de la maniobra y seguimiento de los embarazadas hasta el término, aunque no se detalla. No se menciona el punto de corte para la TN.

El estudio realizado en Austria y publicado por Schuchter y cols. en el 2002, incluyó embarazos entre las 10 y 14 semanas. Se reclutaron 4939 pacientes, de estas solo se obtuvo información de seguimiento de 4802 pacientes. Se obtuvieron 257 casos positivos donde se encontraron 12 de las 14 T21 que contenía la población. Para la prueba combinada se obtuvo una tasa de detección de 86%, mientras que la tasa de falsos positivos fue de 5%. Con 4.8% de falsos positivos la TN (tomando como punto de corte un MoM de 95%) obtuvo una tasa de detección de 57%. Se estandarizó apropiadamente la maniobra.

El estudio realizado en Inglaterra y publicado en el 2002 por Crossley y cols., incluyó a pacientes entre las 10 y 14 semanas de gestación. Hubo estandarización de la maniobra y se midió la variación interobservador. Se obtuvo un 72.9% de éxito para la medición de TN. Las mediciones tanto de marcadores ultrasonográficos y bioquímicos fueron convertidos a MoM. El análisis se realizó solo en aquellas pacientes en las que se pudo obtener los 3 marcadores, obteniéndose una tasa de detección para la TN sola de 54. Sin embargo, cuando se asociaron los 3 marcadores se obtuvo una detección del 82%. La tasa de falsos positivos en los dos casos se fijó en un 5%.

TESIS CON
CALIFICACIÓN DE CALIDAD

4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

A continuación se comentarán las irregularidades encontrados en cada uno de los estudios incluidos en la presente revisión, que impacto pudieran tener estas en los resultados y conclusiones de cada estudio individual, y se ubicará cada uno en nivel de evidencia para estudios que evalúan exactitud de las pruebas diagnósticas.

Las conclusiones a las que llegan Bewley y Roberts (21,22) son cuestionables a la luz de los conocimientos que actualmente se tienen sobre la TN. En primer lugar, a partir de esta publicación, se han hecho una serie de modificaciones a la técnica de medición, por ejemplo, la posición ideal del feto en el momento de la toma, la magnificación de la pantalla al realizarla, la exclusión del cordón y otras estructuras(16). En segundo lugar las condiciones como fue realizado el estudio no son las apropiadas, por ejemplo, se limitó el tiempo de medición y en un porcentaje importante de pacientes la medición se realizó antes de la semana 10 (28%). Otro cuestionamiento surge acerca de la población incluida, ya que no se realizó la medición en 34% de la población inicialmente seleccionada (por olvido, imposibilidad u otras irregularidades) y en el 66% de la población fue en la que se realizó el análisis. La sensibilidad obtenida, aunque cuestionable, es muy baja. Estas anomalías hacen que este estudio se catalogue con un nivel de evidencia 2 para estudios que evalúan exactitud.

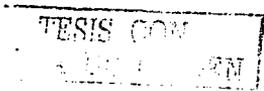
El estudio realizado por Taipale (23), cuenta con un nivel de evidencia 2 para estudios que evalúan exactitud, ya que no se realizó estandarización de la maniobra. Consecuentemente la sensibilidad obtenida es baja, lo que hace inadecuada la prueba para ser utilizada como método de escrutinio. Por otro lado, en la práctica general, el abordaje transvaginal puede consumir más tiempo y ser más incómodo para la paciente, por lo que en muchos centros se suele indicar únicamente en caso necesario. Sin embargo, una gran ventaja de esta vía es que se disminuye la proporción de pacientes en las que no se logra la medición. Es

importante mencionar que el abordaje transabdominal sobrestima la medición de TN hasta en un promedio de 0.1 mm comparado con el abordaje transvaginal.

Una limitante importante, en el estudio realizado por Hafner (24), es la carencia de información acerca del seguimiento obstétrico y pediátrico de los pacientes incluidos. Adicionalmente no se realizó estandarización de la maniobra. Aunque se detectaron un poco más del 50% de los fetos con trisomía 21 la sensibilidad es aún baja y por tanto inapropiada para aplicarse como prueba de escrutinio. Este estudio se cataloga en un nivel de evidencia 2 en lo que se refiere a estudios que evalúan exactitud.

En el estudio realizado por Theodoropoulos y cols. (25), como sucede en otros estudios en los que se realizaron tanto estandarización de la maniobra y adición de edad materna para el cálculo de riesgo, este estudio arroja sensibilidades elevadas. Al no presentar errores metodológicos obvios, este estudio se clasifica en un nivel 1 de evidencia para estudios que evalúan exactitud en pruebas diagnósticas.

El estudio realizado por Sniijders y cols (26) es de especial importancia dado el volumen de pacientes que incluye. Este estudio realizó un análisis por separado utilizando la TN aislada o asociada a edad materna. Los resultados de la TN aislada son los que se muestran en los resultados y tabla 1. Cabe señalar que cuando se agregó la edad materna a la TN para el cálculo del riesgo, se obtuvieron 7907 (8.3%) con una tasa de detección del 82.2%, con una tasa de falsos positivos de 8.3, valor predictivo positivo de 3.2% y negativo de 99.9. Por otro lado, llama la atención que dada la función como estándar de oro del seguimiento obstétrico y neonatal no se mencione con detalle este. Esto deja dudas sobre el estándar comparativo. Tomando en cuenta que el seguimiento halla sido el correcto, este estudio presentaría un nivel de evidencia 1 para estudios que evalúan exactitud en pruebas diagnósticas.



El estudio realizado por Schwärzler (27), cuenta con un nivel 1 de evidencia para estudios que evalúan exactitud, ya que las pruebas diagnósticas fueron realizadas por personal bien estandarizado, realizó un seguimiento adecuado de los embarazos y neonatos. Es el primero que arroja una sensibilidad superior al 75%, tomando en cuenta que incluyó a la edad materna para el cálculo del riesgo.

A pesar de que el estudio realizado por Wayda y cols (28) presenta una sensibilidad muy elevada (100%), consecuencia de la estandarización de la maniobra y la incorporación de la edad materna en el cálculo del riesgo, no se menciona a cerca de la proporción de pacientes en las que no se pudo medir la TN y tampoco se deja bien claro que calidad de seguimiento tuvieron aquellos embarazos en los que fue negativa la TN. Esto deja dudas acerca de la calidad del estándar de oro. Esto hace que el presente estudio se coloque con un nivel de evidencia 2 para estudios que evalúan exactitud.

En el estudio realizado por Brizot y cols. (29), llama la atención que el seguimiento no se haya completado en hasta un 15% de los pacientes, lo que deja graves dudas a cerca del estándar comparativo. Por tanto, el presente estudio se clasifica con un nivel de evidencia 2 para estudios que evalúan exactitud en pruebas diagnósticas.

El estudio realizado por De Basio y cols. muestra el efecto aditivo benéfico de la combinación de marcadores ultrasonográficos y bioquímicos. Sin embargo, no se menciona en el artículo que punto de corte utilizaron para la TN, tampoco queda claro el nivel de entrenamiento de los ultrasonografistas que realizaron las mediciones. No se hace alusión al seguimiento de las pacientes, ni al método confirmatorio comparativo. Dados estos defectos este estudio se coloca en un nivel de evidencia 2 para estudios que evalúan exactitud de pruebas diagnósticas.

A pesar de que se incluyo aproximadamente la mitad de las pacientes originalmente reclutadas, el estudio realizado por Krantz y cols., la prevalencia de

T21 no se modifico mayormente. De hecho, la prevalencia fue menor que la esperada en el grupo estudiado. Desde el punto de vista metodológico no documenta con precisión el seguimiento que se le dio a las pacientes (estándar de oro). Dado que es un defecto muy evidente, y tomando en cuenta la seriedad de la revista en que se publicó este estudio, se da el beneficio de la duda a los autores, por lo que se le clasifica en un nivel de evidencia 1 para estudios que evalúan exactitud en pruebas diagnósticas.

El estudio realizado por Spencer y cols., se descartaron alrededor de 400 pacientes, de las cuales no se mencionan cuales fueron sus resultados obstétricos. No se detalla el seguimiento de las pacientes que fueron incluidas para el análisis. Tampoco se menciona el punto de corte utilizado para la TN. Por su diseño, este estudio se coloca en un nivel 3 para estudios que evalúan exactitud en pruebas diagnósticas.

En el estudio realizado por Schuchter y cols., no queda claro como es que se hacen los cálculos, ya que se perdieron un poco mas de cien pacientes y por lo tanto no se tiene estándar comparativo en esta población. A pesar de lo anterior aparentemente hacen los cálculos de exactitud a partir de las pacientes reclutadas inicialmente. Por tanto, las conclusiones a las que llegan estos autores no son confiables. Por lo anterior, este estudio se clasifica en un nivel 3 de nivel de evidencia para estudios que evalúan exactitud en pruebas diagnósticas.

El estudio realizado por Croosley y cols. cuenta con un excelente rigor metodológico, por lo que se ubica en un nivel de evidencia 1 para estudios que evalúan exactitud en pruebas diagnósticas. Vale la pena señalar que se obtuvo una sensibilidad baja comparativamente con la de otros estudios cuando unicamente se incluyó a la TN. Los autores lo atribuyen al poco tiempo que se invirtió en la medición de este marcador. Sin embargo una vez que se incluyeron los marcadores bioquímicos, la sensibilidad se incrementó substancialmente.

Dado el cuidado metodológico de este estudio se clasifica con un nivel 1 de los estudios que evalúan exactitud en pruebas diagnósticas.

TESIS COM
A DE EUGEN

TABLA 1
ESTUDIOS DE TRANSLUCENCIA NUCAL EN POBLACIÓN GENERAL

Ref.	n	T21	S(%)	E(%)	VP+(%)	VP-(%)	Ex(%)	RV+	RV-	SDG	Corte	EMP	RM	Est.
21,22	1,358	3	33	94	1.2	99.8	93	5.5	0.7	8-13	=o>3	30.2	No	Si
23	10,010	13	54	99	7	100	99	54	0.4	10-15.6	=o>3	29	No	No
24	4,233	7	43	98	4	99.9	98	21.5	0.5	10-13	=o>2.5	28	No	No
25	3,550	11	91	97	10.9	99.9	97	30.3	0.09	10-14	Per. 95	29	Si	Si
26	96,127	326	72	95.6	5	99.8	95	16.3	0.2	10-14	Per. 95	31	No	Si
27	4,523	12	76.9	95.1	4.4	99.9	97	15.6	0.2	10-14	=o>2.5	29.4	No	Si
28	6,750	17	100	95.7	5.5	100	95	23.2	0	10-12	=o>2.5	31	No	Si
29	2,296	10	70	90	4	99.9	90	12.1	0.1	10-14	Per. 95	28	Si	Si

Ref.= referencia / n= número de individuos incluidos en el estudio / T21= número de trisomías 21 incluidos en el estudio / S= sensibilidad / E= especificidad / VP+= valor predictivo positivo / VP-= valor predictivo negativo / Ex= exactitud / RV+= razón de verosimilitud positiva / RV-= razón de verosimilitud negativa / SDG= semanas de gestacion / Corte= punto de corte utilizado / EMP= edad materna promedio / RM= inclusión de riesgo materno en el cálculo de riesgo / Est.= estandarización de la maniobra / Per. 95= Percentila 95 para edad gestacional estimada por medición de corona-cauda.

ANEXO IC
 100 01

TABLA 2
ESTUDIOS DE AMBOS MARCADORES BIOQUÍMICOS Y TRANSLUCENCIANUBAL EN POBLACIÓN GENERAL

Ref.	n	T21	S(%)	E(%)	VP+(%)	VP-(%)	Ex(%)	RV+	RV-	SDG	EMP
38	1,467	13	85	96.7	18	99	96	25.7	0.15	10-14	31.8
39	5,809	33	91	95	9	99	94	18.2	0.09	10-14	32.1
40,46	11,788	30	86.6	96	5	99	99	21.6	0.24	10-14	29
41	4,939	14	86	95	4	99	94	17.2	0.14	10-13	13%
											>35años
42	17,229	34	82	95	3	99	94	16.4	0.001	10-14	29.9

Abreviaturas al pie de la tabla 1

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 FALTA DE SANGRE

DISCUSIÓN

Como se puede apreciar en los resultados existe heterogeneidad entre los distintos estudios que evalúan a la TN y marcadores bioquímicos. Dentro de las más importante se encuentran la prevalencia de la T21, la inclusión o no de edad materna en el cálculo de riesgo, la estandarización o no de la maniobra, los distintos criterios utilizados para el punto de corte, la vía de medición de la TN (transvaginal vs transabdominal). Todo esto provoca resultados igualmente heterogéneos y difícilmente comparables.

La mayor parte de los estudios presentan errores metodológicos importantes. Los más frecuentes comprendieron la falta de estandarización de la técnica evaluada y la falta de datos sobre el seguimiento de las pacientes, que en última instancia funcionarían como estándar de oro. Estas irregularidades o falta de detalle, fuerzan a que se tenga que confiar en los resultados publicados. Lo deseable es que estos estudios hubieran tomado con mayor seriedad la metodología y la importancia de reportarla adecuadamente.

En el estudio de Snijders (28) cuando se incluyó la edad materna para el cálculo del riesgo se obtuvo una mejor tasa de detección (82%) pero con falsos positivos por arriba del 8%. Esta tasa de falsos positivos es inaceptablemente alta. Aunque este fenómeno no se repitió en estudios ulteriores que incluyeron a la edad materna, es importante señalar este hallazgo dada la importancia de este estudio.

Dos datos adicionales nos deben de hacer tomar estos resultados con cautela. La prevalencia de T21 en los estudios aquí incluidos es superior a la reportada en la literatura para la población general (1:800). (5) Por otro lado, la edad promedio en la que se embarazan las mujeres en los países en los que se han realizado los estudios aquí incluidos, es significativamente mayor que la de nuestro país. Por ejemplo, se calcula que en Alemania, Austria y Suiza, el promedio de edad de las mujeres embarazadas es de 30 años. En nuestro país, el 74.2% de las mujeres se

embaraza entre los 20 y 30 años, un 14.9 % lo hace antes de los 20 y solo un 11% lo hace después de los 30.(49) Esto demuestra que nuestras poblaciones son distintas, y dado que la T21 es una entidad cuya prevalencia es función de la edad materna al momento del nacimiento, quizá el comportamiento de estas pruebas de tamizaje en nuestra población sea distinto.

Por último, el llevar a cabo los estudios con mayor rigor metodológico (25-29) y la adición de los marcadores bioquímicos (PAPP-A y fracción libre de fracción beta de hCG) fueron dos factores que mostraron consistentemente en distintos estudios un impacto benéfico en las tasas de detección y falsos positivos. De hecho, se puede observar una mayor consistencia de los resultados en los estudios incluidos más recientes que en los iniciales.

TESIS COM

CONCLUSIONES

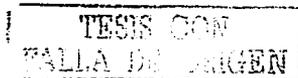
- La TN sola o en conjunto con los marcadores bioquímicos es apropiada para el escrutinio de T21 en población no seleccionada. Sin embargo, las características demográficas (p.ej. edad) de las pacientes incluidas en estos estudios, aunque quizá representativas de la población en los países donde se realizaron los estudios, no son extrapolables a nuestro medio.
- La adición de los marcadores bioquímicos a la TN aumenta la tasa de detección, sin modificar la tasa de falsos positivos.
- En delante los estudios realizados al respecto deben de evaluar la efectividad, comparando esta metodología con la actualmente aceptada (triple o cuádruple marcadores) y tomando en cuenta que el punto de corte (percentil 95 para edad gestacional), la estandarización de la maniobra (ultrasonografistas capacitados) y el seguimiento de los pacientes hasta el periodo neonatal (estándar de oro), son imprescindibles para obtener resultados reproducibles, exactos y creíbles.
- La incorporación de nuevos métodos de tamizaje en la población mexicana, debe comprender inicialmente la evaluación de su eficacia. Esto debido a que las edades promedio de embarazo y la prevalencia de T21 en nuestro país son distintas que en los países en los que se han realizado los estudios más importantes en la materia. Por tanto, el implementar dichas herramientas en la actualidad sería prematuro.
- Las limitaciones de esta revisión sistemática están en relación a la imposibilidad de obtener algunos estudios en extenso y a la dificultad de obtener datos directamente de los autores.
- Dado que se pudieron obtener la mayor parte de los estudios reportados en la literatura y ya que los estudios incluidos en le presente análisis son los de mayor importancia por el volumen de pacientes que contienen y por sus características metodológicas, es adecuado concluir que se pudo obtener una visión general y muy probablemente suficientemente representativa, de lo que puede ofrecer la TN y los marcadores bioquímicos asociados a ella en terminos de exactitud.

REFERENCIAS

1. Evans MI, Krivchenia EL, Wapner RJ, Depp R: Principles of screening. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45: 657- 660.
2. ACOG Committee Opinion. Down syndrome screening. *Obstet Gyencol* 1994;141:1.
3. ACOG Practice Bulletin. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gyencol* 2001; 97:1.
4. Wald NJ, Kennard A, Harckshaw, et al. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 1997; 4: 181.
5. Haddow JE, Palomaki GE. Prenatal screening for Down syndrome. *En Simpson JL, Elias S. Essentials of Prenatal Diagnosis*. 2nth ed. New York: Churchill Livingstone; 1993. p. 185.
6. Benacerraf BR: Second-trimester sonographic features of aneuploidy. *En Rodeck CH, Whittle MJ (eds): Fetal Medicine, basic science and clinical practice*. 2nth Ed. London: Churchill Livingstone; 1999. p. 553 – 572.
7. Ginsburg N, Cadkin A, Pergament E, et al. Ultrasonographic detection of the second trimester fetus with trisomy 18 and trisomy 21. *Am J Obstet Gyencol* 1990;163: 1186 – 1190.
8. Sepulveda W, Lopez-Tenorio. The value of minor ultrasound markers for fetal aneuploidy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13: 183-191.
9. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA. Second – Trimester Ultrasound to Detect Fetuses With Down Syndrome. A Meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 1044 – 1055.
10. Simpson JL, Elias S. Prenatal Cytogenetic Diagnosis and Maternal Serum Analyte Screening. *En Simpson JL, Elias S. Genetics in Obstetrics and Gyencology*. 3th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 371.
11. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151.1078-1079.

THIS COPY
ORIGIN

12. Benacerraf BR. The second trimester fetus with Down syndrome: detection using sonographic features. *Ultrasound Obstet Gyencol* 1996; 7:147-155.
13. Sherer DM, Bombard AT, Allan T, et al. Noninvasive First-Trimester Screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol Survey* 1999;54:42-48.
14. Stewart TL, Malone FD. First Trimester Screening for Aneuploidy: Nuchal Translucency Sonography. *Seminars in Perinatology* 1999;23:369-381.
15. Bindra R, Heath V, Nicolaides KH. Screening for Chromosomal Defects by Fetal Nuchal Translucency at 11 to 14 weeks. *Clin Obstet Gyencol* 2002;45:661-670.
16. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM. Nuchal translucency and chromosomal defects. *En: Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM. The 11-14 week scan: The diagnosis of fetal abnormalities. 1st Ed. London: The Parthenon Publishing Group; 1999. p. 3 – 50.*
17. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-1667
18. Otaño L, Aiello H, Igarzábal L, et al. Association between first-trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down syndrome. *Prenat Diagn* 2002;22:930-932.
19. Cicero S, Bindra R, Rembouskos, et al. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 semanas de gestación. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2002;11:400-402.
20. Canick JA, Kellner LH. First Trimester Screening for Aneuploidy: Serum Biochemical Markers. *Seminars in Perinatology* 1999;23:359-368.
21. Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1. *Br J Obstet Gyencol* 1995;102:381-385
22. Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 2. *Br J Obstet Gyencol* 1995;102:386-388



23. Taipale P, Hilesmaa V, Salonen R, et al. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997;337:1654-8.
24. Hafner E, Schuchter K, Leibhart E, et al. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10-13 in 4233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn* 1998;18:29-34.
25. Schwärzler P, Carvalho JS, Senat MV, et al. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:1029-1034.
26. Wayda K, Keresztu'ri A, Orvos H, et al. Four years experience of first-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidies with increasing regional availability. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:1104-1109.
27. Theodoropoulos P, Papageorgiol C, Papaioannol S, et al. Evaluation of first trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998;18:133-137.
28. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, et al. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;352:343-346.
29. Brizot ML, Carvalho MHB, Liao AW, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gyencol* 2001;18:652-655.
30. Pandya PP, Goldberg H., Walton B., et al. The implementation of first trimester scanning at 10-13 weeks gestation and de measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 5:20-25
31. Szabo J, Gellen J, Szemere G. First trimestre ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years of age. *Ultrasound Obstet Gyencol.* 1995;5:161-163

32. Pajkart E, van Lith JMM, Mol BWJ, et al. Screening for Down syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:163-169
33. Economides DL, Whitlow BJ, Kadir R, et al. First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynecol.* 1998;105:58-62
34. Zoppi MA, Ibbas RM, Putzolu M, et al. Assessment of risk for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation by nuchal translucency and maternal age in 5210 fetuses at a single center. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:170-173.
35. Bower S, Chitty L, Bewley S, et al. First trimester nuchal translucency screening of the general population: data from free centers. Presented at the 27th British Congress of Obstetrics and Gynecology.
36. Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis, JR, et al. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn.* 1996; 16:797-805.
37. Gasiorek-Wiens A, Tercanli S, Kozlowski P, et al. Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: multicenter project in Germany, Austria and Switzerland. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:645-648
38. De Biasio P, Siccaldi M, Volpe G. First-trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free β -hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy – the combined test. *Prenat Diagn* 1999;19:360-363
39. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, et al. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol* 2000;96:207-213.
40. Spencer K, Spencer CE, Power M, et al. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening

- for chromosomal anomalies in the first trimester. Br J Obstet Gyencol. 2000;107:1271-1275
41. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, et al. The first-trimester "combined test" for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. Prenat Diagn 2002;22:211-215.
42. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, et al. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. Br J Obstet Gyencol. 2002;109:667-676.
43. Niemimaa M, Suonpaa M, Perheentupa A, et al. Evaluation of first-trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern North Finland. Eur J Hum Genet. 2001;9:404-408.
44. Wapner RJ. First trimester aneuploid screening: results of the NICHD multicenter study. Am J Obstet Gyencol. 2001;185:(Suppl) S70.
45. Bindra R, Heath V, Liao A, et al. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15,030 pregnancies. Ultrasound Obstet Gyencol 2002;20: 219-225.
46. Spencer K. Accuracy of Down syndrome risks produced in a first-trimester screening programme incorporating fetal nuchal translucency thickness and maternal serum biochemistry. Prenatal Diagnosis 2002;22:244-246.
47. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2003;110:281-6.
48. Khan KS, ter Riet G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J. CRD's Guidance for those Carrying Out or Commissioning Reviews. Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. 2nd Ed. London. NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York; 2001.
49. www.conapo.org.mx

