



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes**

**FUNCIONAMIENTO Y RESULTADOS DEL PROGRAMA DE TAMIZ ENTRE
LAS 11 Y 13.6 SEMANAS DE GESTACIÓN EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PERINATOLOGÍA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES.**

T E S I S

Que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA:

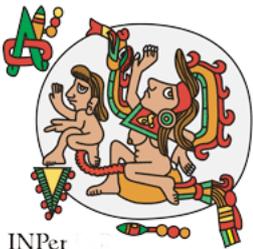
DR. AMET MICHAEL HAWKINS VILLARREAL

DR. MARIO E. GUZMÁN HUERTA
JEFE DE DEPARTAMENTO MEDICINA MATERNO FETAL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DR. MARIO E. GUZMÁN HUERTA
JEFE DE DEPARTAMENTO MEDICINA MATERNO FETAL
DIRECTOR DE TESIS

MÉXICO, DF.

2012



AUTORIZACIÓN DE TESIS



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.

**FUNCIONAMIENTO Y RESULTADOS DEL PROGRAMA DE TAMIZ ENTRE LAS
11 Y 13.6 SEMANAS DE GESTACIÓN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PERINATOLOGÍA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES.**

DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

Directora de Enseñanza

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

DR. MARIO E. GUZMÁN HUERTA

Jefe del Departamento de Medicina Materno Fetal

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

DR. MARIO E. GUZMÁN HUERTA

Jefe del Departamento de Medicina Materno Fetal

Director de Tesis

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

AGRADECIMIENTOS

A la mujer que daría su vida por la mía, Aida Estela, mi Madre, que es el pilar de un grupo de jóvenes exitosos.

A mis hermanos, Michael, Jorge, y Luis que a pesar de la distancia siguen siendo fieles e incondicionales a un código llamado "FAMILIA"

A ti Elidya, o como lo diría yo: un Ángel caído del Cielo, que siempre me brindas tu sabiduría, paciencia y amor.

Y por último y no menos importante a ti Ana Lisbeth, mi yunta, compañera y mujer incondicional que hasta en las circunstancias más complicadas y complejas me has apoyado y aconsejado.

A mis maestros y profesores que en su extraño proceder lo único que buscan es excelencia, carácter y determinación.

Por que aunque no estemos de acuerdo con sus métodos, Sí somos felices con los resultados.

A México y su gente por hacerme sentir como en casa.

ÍNDICE

Resumen	1
Abstract	3
Introducción	5
Materiales y Métodos	8
Resultados	10
Discusión	11
Referencias Bibliográficas	18
Cuadros	22
Figuras	23

RESUMEN

Objetivo:

Realizar una evaluación del programa de tamizaje del primer trimestre para cromosomopatías entre las 11 y 13.6 semanas de gestación que forma parte de los programas asistenciales que ofrece La UNIMEF del Departamento de Medicina Fetal en el INPer.

Material y Métodos:

Se incluyeron todas las pacientes que fueron referidas a la UNIMEF para la realización de una evaluación ultrasonográfica del primer trimestre en el periodo comprendido entre mayo de 2004 y el 07 de julio de 2011. A todas las embarazadas se les realizó una medición de longitud cráneo cauda, de translucencia nucal, hueso nasal, ducto venoso, regurgitación tricúspidea, medición de frecuencia cardiaca fetal y evaluación estructural como lo establece la normativa de la FMF.

Resultados:

En el tiempo de estudio se evaluaron un total de 5278 pacientes. Utilizando un punto de corte positivo para cromosomopatías de 1 en 100 se captaron 281 pacientes en los cuales se realizaron 113 procedimientos invasivos confirmatorios. Se construyeron curvas de normalidad del comportamiento de la translucencia nucal.

Conclusiones:

El riesgo para Trisomía 21 y otras cromosomopatías puede calcularse tomando como base la edad materna (riesgo *a priori*) y multiplicándolo por los riesgos (razones de verosimilitud) obtenidos de los marcadores ultrasonográficos. Esto permite disminuir la tasa de procedimientos invasivos y la pérdida de fetos sanos. Este programa de tamiz puede ser utilizado en cualquier centro de Medicina Materno Fetal por la normativa, certificación y auditoria de los organismos internacionales [Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG), Colegio Inglés de Obstetras y Ginecólogos (RCOG) y La Fundación de Medicina Fetal en Londres (FMF)].

Palabras Claves:

Translucencia Nucal, Tamiz de primer trimestre, audito, hueso nasal, ducto venoso, aneuploidía, Trisomía 21

Abreviaturas:

TN: Translucencia Nucal, HN: Hueso Nasal, DV: Ducto Venoso, FMF: Fetal Medicine Foundation, Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG), Colegio Inglés de Obstetras y Ginecólogos (RCOG).

ABSTRACT

Objective:

Perform an assessment of the screening program for chromosomal abnormalities in the first trimester between 11 and 13.6 weeks of gestation as part of the assistance programs offered by the Department of Maternal Fetal Medicine at the Fetal Medicine Research Unit (UNIMEF), National Institute of Perinatal Medicine Mexico City, Mexico.

Methods:

We included all patients who were referred to the UNIMEF to perform an ultrasound evaluation of the first trimester between May 2004 and July 7, 2011. All pregnant women underwent crown-rump length (CRL), nuchal translucency, nasal bone, ductus venosus, tricuspid regurgitation, fetal heart rate measurement and assessment of the fetal anatomy as required by the FMF policy.

Results:

A total of 5278 patients were evaluated. Using a positive cut-off of one (1) in 100 for chromosomal abnormalities we identified 281 patients in which 113 invasive confirmatory procedures were performed. Normal reference ranges of nuchal translucency were constructed.

Conclusions:

The risk for trisomy 21 and other chromosomal abnormalities can be calculated based on maternal age (*a priori* risk) and multiplying this by the likelihood ratios derived from the ultrasound markers. This allows a reduction in the rate of invasive procedures and the loss of healthy fetuses. This screening program can be used in any Maternal - Fetal Medicine Center by means of regulation, certification and audit by international organizations [American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), The Fetal Medicine Foundation (FMF)].

Key Words:

Nuchal Translucency, First trimester screening program, audit, nasal bone, ductus venosus, aneuploidy, Trisomy 21

Abbreviations:

NT: Nuchal Translucency, NB: Nasal Bone, DV: Ductus Venosus, FMF: Fetal Medicine Foundation, ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG).

INTRODUCCIÓN

En 1866 Langdon Down publicó sus observaciones en un grupo particular de pacientes en los cuales describió ciertas características: “la piel es deficiente en elasticidad dándole la apariencia de ser muy grande para el cuerpo, la cara es plana y la nariz es pequeña”.¹ Ciento cuarentaicinco años después, las características descritas por él son buscadas ultrasonográficamente en etapas tempranas de la gestación como marcadores de la trisomía 21 y otras cromosomopatías. El hallazgo de un espacio lleno de líquido, medible por ultrasonido, en la porción posterior de la nuca entre las semanas 11 a 13.6 de la gestación denominado translucencia nuchal se ha convertido no sólo en un marcador para problemas cromosómicos, sino que también contribuye en la detección de defectos estructurales mayores y síndromes génicos fetales. En la década de los 70, el principal método de tamiz de aneuploidías fue la edad materna y en la década de los 80, fueron los marcadores séricos maternos y el examen ultrasonográfico detallado del segundo trimestre de la gestación. En la década de los 90, se hizo énfasis en la valoración de la gestación en el primer trimestre, cuando se advirtió que la gran mayoría de los fetos con aneuploidías pueden ser identificados mediante una combinación de la edad materna, la translucencia nuchal (TN), y algunos marcadores bioquímicos como la fracción libre de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A). Los primeros intentos en incorporar marcadores séricos maternos para aneuploidías se concentraron en el segundo trimestre demostrándose una mejoría sustancial en la tasa de detección para trisomía 21. Con una tasa de falsos positivos (TFP) del 5%, la tasa de detección se incrementó de un 30% (edad materna por si sola) a un 60-65% combinando la edad

materna con alfa feto proteína sérica (AFP) y β -hCG, de 65 a 70% con la adición de estriol no conjugado (uE3), de 70 a 75% con la adición de inhibina A (cuádruple marcador).^{2,3,4,5} En la última década las pruebas bioquímicas se han trasladado al primer trimestre debido a que cuando se combinan éstas con la TN, el desempeño del tamiz es superior al del segundo trimestre con una tasa de detección del 85 al 95% con una TFP del 5%.⁴ Posterior a la implementación de la TN, se han descrito marcadores ultrasonográficos adicionales como el ducto venoso, hueso nasal y la regurgitación tricúspidea entre otros con la intención de mejorar la tasa de detección (TD) y disminuir la TFP, encontrándose una TD del 93 al 96% y una TFP del 2.5%.² El objetivo del tamiz entre las 11 y las 13.6 semanas de gestación no solamente se centra en el cribado de aneuploidías, sino también en el diagnóstico de defectos congénitos (incluyendo cardiopatías), síndromes génicos fetales y resultados adversos como muerte fetal.⁶ Independientemente de los marcadores ultrasonográficos, la realización del ultrasonido temprano nos permite evaluar también la vitalidad fetal, otorgar una fecha exacta (datar) de embarazo, diagnóstico temprano de embarazos múltiples e identificación de la corionicidad (que es uno de los principales determinantes de los resultados en la gestación gemelar), y la detección de anomalías estructurales mayores y de abortos diferidos. Por otra parte es indiscutible la importancia que ha cobrado el tamizaje del primer trimestre para otras circunstancias en el embarazo responsables de la alta morbilidad y mortalidad materna y perinatal como por ejemplo Pre-eclampsia, bajo peso al nacer, y Restricción del Crecimiento Intrauterino entre otros.^{2,4,7,8} La aceptación del programa de tamiz de primer trimestre por las parejas dependerá de la información que se les otorgue, que deberá incluir los costos, la rapidez de la entrega de resultados y de la disponibilidad de realizar procedimientos invasivos de forma

temprana para la confirmación o exclusión del problema.⁹ La alta mortalidad y morbilidad que los problemas cromosómicos representan para un sistema de salud, así como el impacto emocional que tiene para los padres el conocer al nacimiento de un problema cromosómico ha convertido a los programas de diagnóstico prenatal temprano no solamente en una opción sino en una indicación médica que debería estar inscrita en las normas nacionales de los programas de salud.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se llevó a cabo en la Unidad de Investigación en Medicina Fetal (UNIMEF) del Departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER), México D.F. La evaluación ultrasonográfica se realizó por médicos especialistas en Medicina Materno-Fetal certificados por la Fundación en Medicina Fetal en Londres (FMF-The Fetal Medicine Foundation). Se utilizaron ultrasonidos Voluson 730 Expert y Voluson E8 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), (GE Medical Systems, Kretztechnik, Zipf, Austria). En el periodo comprendido entre mayo de 2004 a julio 2011 se incluyeron a todas las pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Perinatología para control prenatal, que estuviesen cursando el embarazo entre las 11 y 13.6 semanas y que fueron enviadas para valoración ultrasonográfica desde la consulta externa o de la clínica de infertilidad. La valoración ultrasonográfica del primer trimestre se realiza una vez a la semana en la UNIMEF como parte del programa asistencial clínico que se ofrece en el Departamento de Medicina Fetal en el INPer. Previa firma del consentimiento informado la paciente pasa a un cubículo asignado en donde se le realiza la valoración por ultrasonido como lo estipula la FMF utilizando la medición de la longitud cráneo cauda (LCC) en un corte medio-sagital del feto, la Translucencia Nucal, y el Hueso Nasal (HN) con una magnificación tal que la cabeza y la parte superior del tórax ocupen el 75% de la pantalla; el Ducto Venoso (DV), y la Regurgitación Tricúspidea (RTC), además se evalúa la placenta, el líquido amniótico y se realiza una revisión estructural. Figuras 1 y 2 Para obtener el riesgo paciente específico de cromosopatías, se parte del riesgo *a priori* determinado por la edad materna y se considera para el calculo la edad gestacional, la LCC, la translucencia

nucal y la frecuencia cardiaca fetal. El cálculo resultante sitúa a la paciente en tres diferentes grupos de riesgo: alto riesgo, mayor o igual a 1 en 100; riesgo intermedio de 1 en 101 a 1 en 1000; y bajo riesgo de 1 en 1000 o menos. En aquellos casos de fetos con riesgo intermedio se utilizarán los marcadores emergentes (HN, DV y RTC) y re-clasificar su riesgo. Posterior a su riesgo definitivo en cualquiera de los tres grupos se le brinda asesoramiento por parte del servicio de Genética en donde las opciones serán: seguimiento ultrasonográfico y revisión al nacimiento, o prueba confirmatoria invasiva según sea el caso. Por otra parte en aquellas pacientes cuyos fetos tengan resultado de translucencia nucal por arriba de la percentila 95, onda a reversa en el ducto venoso o regurgitación tricúspidea (flujo reverso a nivel de válvula tricúspidea con velocidad mayor a 60 cm/s) se le incluirá en el programa de seguimiento que consiste en revisión cardiaca fetal entre las 14 y 16 semanas y entre las semanas 18 y 24 de gestación así como para una evaluación estructural integral. En los casos que la pareja decida la realización de un procedimiento invasivo confirmatorio el resultado será otorgado por el departamento de Genética Perinatal. En caso de ser necesario se solicita la valoración por cardiología pediátrica.

Para el análisis estadístico se empleó estadística descriptiva y creación de gráficos con el programa Excel para Macintosh (Windows 2004).

RESULTADOS

Se reportan los resultados del programa de tamiz en el primer trimestre entre mayo de 2004, y el 07 de julio de 2011. En este período se examinaron 5278 pacientes, con esta información elaboramos las curvas percentilares para la población mexicana de translucencia nuchal. La media de la edad materna fue de 31 años (rango de 12 a 48 años). Cuadro I Encontramos 3303 (62.5%) mujeres entre los 21 y 35 años de edad, 446 (8.5%) embarazadas menores de 20 años y 1529 (29%) mayor de 35 años. Figura 3 Hubo 3923 (74.3%) mujeres nulíparas, 880 (25.7%) correspondieron a mujeres que cursaban su segundo embarazo y las 475 (9%) restantes pertenecieron al grupo de tres o más gestaciones. Figura 4 La mediana de la translucencia nuchal se encontró en la percentila 47. Figura 5; 4933 (93.5%) casos se ubicaron con una medición de la TN entre las percentilas 5 y 95 de acuerdo a la longitud cráneo cauda. Figura 6 La TN estuvo por arriba de la percentila 95 en 345 (6.5%) de los 5278 casos evaluados. Figura 7 El punto de corte (tamiz positivo) para considerar un caso de alto riesgo fue de 1 en 100 en el cual se ubicaron 281 (5.32%) fetos. Figura 8 En el grupo etario de 35 años o mas formado por 1720 (32.6%) mujeres del total de pacientes incluidas se encontró un tamiz positivo en el 3.75% de los casos (n=198). Figura 9 Se realizaron 113 procedimientos invasivos confirmatorios, de los cuales 56 fueron biopsias de vellosidades coriales realizadas entre las semanas 11 y 13.6 y 57 amniocentesis entre las semanas 16 y 20 en las embarazadas con riesgo mayor a 1 en 100, lo que representa sólo al 40% del total de pacientes del grupo con tamiz positivo. Figura 10 Del total de pacientes con tamiz positivo que se le realizo procedimiento invasivo en el primer trimestre el 39% de ellos fue confirmatorio para problemas cromosómicos.

DISCUSIÓN

En este estudio, donde analizamos el programa de tamizaje de primer trimestre, que abarca ocho años desde su implementación en mayo de 2004, encontramos que la valoración del riesgo paciente específico para cromosomopatías puede llevarse a cabo mediante la edad materna como riesgo a priori y la combinación con la translucencia nuchal para modificar este riesgo. A ocho años del inicio del programa de tamiz en el primer trimestre podemos afirmar de acuerdo a los resultados obtenidos que el comportamiento de las curvas de normalidad (TN) y la discriminación del riesgo, así como las tasas de procedimientos invasivos tienen valores de eficacia similares a los reportados en la literatura mundial utilizando el modelo de cribado secuencial estipulado por la FMF.^{10,11,12,13} Un requisito importante, como lo establece y recomienda el Grupo de Estudio en la evaluación de riesgo para trisomía 21 en el primer trimestre de la gestación del Colegio Inglés (UK) de Obstetras y Ginecólogos (RCOG por sus siglas en inglés), es que este método de tamiz debe ser implementado solamente por centros donde existan sonografistas entrenados apropiadamente, donde se cuente con equipos de alta resolución y calidad, y que estos resultados deban ser auditados por una agencia externa, requisitos que se cumplen en nuestra institución.¹⁴ De acuerdo al Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG) se debe ofrecer el tamizaje de primer trimestre solamente si se puede cumplir con los siguientes criterios: entrenamiento apropiado en ultrasonido y programas de monitorización de calidad; suficiente información y recursos disponibles para proporcionar un adecuado asesoramiento con respecto a las diferentes opciones de tamiz y las limitaciones de éstas y por último tener acceso a pruebas diagnósticas confirmatorias apropiadas

cuando los resultados del cribado son positivos; condiciones que se cumplen en el INPerIER.¹⁵ La mediana de la translucencia nuchal en nuestra población correspondió a la percentila 47, hallazgo similar a los de Scott y colaboradores en donde se evaluó la implementación y aplicación de un rango de normalidad para la translucencia nuchal en el primer trimestre utilizando los estándares de la Fundación de Medicina Fetal de Londres; incluyeron 446 pacientes referidas para la realización de cariotipo a las cuales se les valoró la translucencia nuchal como parte de la evaluación previa a la realización de una biopsia de vellosidades coriales.¹⁶ Nuestros resultados también corresponden con el estudio multicéntrico conducido por Snijders y colaboradores en donde se evaluaron 96,127 mujeres con embarazo único.¹⁷

La evaluación del riesgo específico para defectos cromosómicos en el primer trimestre, antes de la valoración de segundo trimestre provee la opción de poder realizar un procedimiento diagnóstico invasivo confirmatorio más tempranamente; y nos proporciona la información necesaria para la toma de decisiones posteriores con respecto al seguimiento de la gestación para aquellas parejas que así lo decidan. En lo concerniente a la evaluación de riesgo del primer trimestre y el diagnóstico prenatal es conocido que preferentemente identifica a aquellos embarazos cromosómicamente anormales que estaban destinados a presentar un aborto. Sin embargo hay que resaltar que el conocimiento del componente cromosómico de estas gestaciones es de suma importancia para brindar una asesoría adecuada a los padres, sobre todo si existe la posibilidad de recurrencia dependiendo de la alteración encontrada. Como beneficio adicional de la evaluación ultrasonográfica entre las 11 y 13.6 semanas de gestación se incluye la confirmación de vitalidad fetal, otorgar una fecha exacta de la edad del embarazo, diagnóstico temprano de

embarazos múltiples e identificación de la corionicidad (que es uno de los principales determinantes de los resultados en la gestación gemelar), y la detección de anomalías estructurales mayores y de abortos diferidos.^{18,19,20}

A mediados de los años 70, aproximadamente el 5% de las pacientes embarazadas se encontraban en el grupo de edad de 35 años o más, y en este grupo se encontraban aproximadamente el 30% del total de fetos con trisomía 21. Sin embargo, el tamiz en base a la edad materna, con un punto de corte de 35 años para definir una población de alto riesgo para cromosomopatías, se asociaba con una tasa de detección de sólo el 30%. En años subsecuentes en los países desarrollados existió una tendencia generalizada a que la mujer se embarace a mayor edad, por lo que en la actualidad se estima que aproximadamente el 20% de las embarazadas tienen 35 años o más.² Por lo que considerar un tamizaje basado solamente en la edad nos estaría arrojando la realización de un procedimiento invasivo confirmatorio en el 20% de las gestantes. En base a nuestros resultados en donde la población de pacientes mayores de 35 años corresponde al 32.6%, observamos una tendencia que supera a la de países desarrollados. Estas cifras podrían no estar representando las cifras reales del país debido a que nuestra institución atiende primordialmente población de alto riesgo y la edad materna es considerada un criterio para ello.

Ante la evidencia que demuestra los resultados del tamiz secuencial del primer trimestre con altos niveles de sensibilidad y una reducción de la tasa de procedimientos invasivos y por lo tanto de pérdidas gestacionales innecesarias resulta razonable ofrecerle a la embarazada una evaluación que individualice el riesgo para problemas cromosómicos.^{17,21} Es importante reconocer que el cribado y la detección de aneuploidías involucra tanto creencias personales, religiosas, y

formación académica de la pareja, que en muchas ocasiones se ve enfrentado a las percepciones sociales y éticas de la sociedad, es por eso que la obligación del médico es proveer de la información científica actualizada en un lenguaje accesible para que la pareja mediante un consentimiento informado y respetando los principios éticos de autonomía, beneficio y justicia elija la conducta más apropiada. Las mujeres que desean realizarse el tamiz para aneuploidías en el embarazo aspiran a que la disponibilidad de los resultados sea lo más pronto posible para tomar la decisión de realizarse un procedimiento confirmatorio invasivo. Sin embargo en nuestros resultados sólo el 40% de la población con tamiz positivo se realizó una prueba confirmatoria. En el INPer la implementación del programa de cálculo de riesgo para aneuploidías incluye la participación de un Servicio de Genética en la etapa de la toma de decisión de la prueba confirmatoria. En base a todo lo previamente descrito consideramos que existen barreras en la comunicación con la paciente en lo concerniente a los riesgos que conlleva la realización de un procedimiento invasivo que involucran aspectos éticos o el priorizar la conserjería sobre el asesoramiento diluyendo así las ventajas que ofrece el programa de cribado de primer trimestre. Consideramos que otra posible explicación al hecho de que se haya realizado menos del 50% de los procedimientos invasivos en pacientes con tamiz positivo involucra la falta de conocimiento en las modificaciones de los protocolos de cribado en los que se buscan de manera constante involucrar nuevos marcadores tratando de mejorar los niveles de sensibilidad y buscando disminuir los procedimientos invasivos. Todo esto ha incrementado la complejidad en la selección de los métodos de cribaje y la confusión en los miembros del equipo médico que no estén directamente involucrados y certificados en los programas que se utilizan.^{22,23} En Europa en particular ha ocurrido un cambio del tamiz convencional del segundo

trimestre; en donde se emplea marcadores bioquímicos maternos; hacia una política de realizarse el cribaje de primer trimestre utilizando la translucencia nuchal en combinación con marcadores bioquímicos maternos (β -hCG y PAPP-A). Lo anterior es debido a que la valoración de marcadores bioquímicos en primer trimestre, cuando se combinan con el marcador ultrasonográfico de la translucencia nuchal, tiene un desempeño superior con una sensibilidad mayor al 95% comparado con el tamiz de segundo trimestre que sólo ofrece una tasa de detección del 60-70%.^{24,25} Una opción en el tamizaje combinado de primer trimestre para trisomía 21 es realizar la evaluación ultrasonográfica y bioquímica, y al mismo tiempo llevar a cabo la consejería en la valoración de riesgo en un solo paso (OSCAR-One Stop Clinics for Assessment of Risk),²⁶ Lo anterior ha sido posible debido a la introducción de analizadores bioquímicos los cuales proveen resultados reproducibles, precisos y automatizados en los primeros 30 minutos de haber obtenido la muestra de sangre materna. La edad gestacional ideal para realizar OSCAR es la semana 12 de gestación, debido a que en esa edad es posible también realizar una revisión de la anatomía fetal.⁶ Pocos intentos se han realizado para obtener la opinión y perspectiva de las mujeres en cuanto a los métodos para tamiz prenatal que existen. Kornman y colaboradores obtuvieron la opinión de 109 mujeres que acudieron a una clínica de cuidado prenatal para cribado del segundo trimestre encontrando que el 75% de las pacientes hubiesen preferido una prueba de primer trimestre si ésta hubiese estado disponible.²⁷ Estos resultados son similares a los hallados por Spencer y colaboradores en un estudio más reciente en donde el 75% de las pacientes prefirieron la opción del tamizaje del primer trimestre.⁹ Las razones por la cual las embarazadas que participaron en este estudio prefirieron el tamizaje del primer trimestre, probablemente estén basadas en la obtención de un resultado

temprano para decidir la realización de una prueba confirmatoria y tomar decisiones en relación al futuro del embarazo.⁹ Nuestro estudio no evaluó el impacto que tiene sobre las pacientes el poder realizarse una prueba de tamiz en primer trimestre sin embargo todas las pacientes incluidas en el estudio previo consentimiento informado fueron enviadas a nuestra unidad como parte de una norma hospitalaria sin tener evidencia de rechazo en ningún caso. En el Instituto Nacional de Perinatología no contamos con los recursos para la realización de los marcadores bioquímicos que son parte esencial del tamizaje de anomalías cromosómicas, por lo que esto representa una ventana de oportunidad para en un futuro inmediato mejorar nuestras tasas de detección y reducir las tasas de falsos positivos. Las razones por las cuales no se cuenta en el INPer con lo requerido para la realización de los marcadores séricos maternos no son de nuestro conocimiento, sin embargo pudieran estar implicados desde la gran cantidad de trámites burocráticos necesarios para la obtención de los mismos, así como también de la poca importancia y desconocimiento de estas conductas médicas. El mejor desempeño o rendimiento del tamiz en el primer trimestre se logra mediante la combinación de la edad materna, marcadores bioquímicos y múltiples marcadores ultrasonográficos. Utilizando un punto de corte en el riesgo de 1 en 100, la tasa de detección para trisomía 21 es del 95% con una tasa de falsos-positivos de 2.5%. Sin embargo ante la imposibilidad de disponer de los marcadores bioquímicos el ultrasonido deberá ser utilizado como la herramienta fundamental del programa de tamiz de primer trimestre. Con las ventajas adicionales de que la anatomía fetal puede ser evaluada llevando al diagnóstico temprano de la mayoría de las anormalidades en la gestación más que en un subgrupo de pacientes con resultado positivo de las pruebas bioquímicas. En segundo lugar, el estudio Doppler se puede llevar a cabo en la

misma valoración ultrasonográfica para la medición de la TN fetal. Por último, la detección de la onda (a) reversa en el ductus venoso o de la regurgitación tricúspidea no son sólo útiles en el tamiz para trisomía 21 y otras aneuploidías mayores, sino también se pueden identificar embarazos con riesgo incrementado para defectos cardiacos y resultado perinatal adverso.²⁴ Se tendrá que considerar que independientemente de las bondades del ultrasonido en un programa de cribado de primer trimestre, éste nos permitirá también obtener información orientada a clasificar a la madre en población de riesgo para Pre-eclampsia, enfermedad que en nuestro país se ubica como la primera causa de muerte materna.

La atención a la salud materna-infantil es una prioridad para los servicios de salud, su objetivo principal es la prevención de las complicaciones maternas en el embarazo, el diagnóstico oportuno y su atención adecuada. Las principales causas de mortalidad materna y perinatal son previsibles mediante atención prenatal temprana, sistemática y de alta calidad, que permite identificar y controlar los principales factores de riesgo obstétrico y perinatal. Amplios estudios avalan que la inversión en maternidad sin riesgo no sólo reducirá la mortalidad y la discapacidad materno infantil, sino que también contribuirá a la mejor salud, calidad de vida y equidad para la mujeres, sus familias y las comunidades.²⁸

Referencias Bibliográficas

¹ Langdon Down J. Observations on an ethnic classification of idiots. Lond Hosp Rep 1866; 3: 259 – 262.

² Kypros H. Nicolaides. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn 2011; 31: 7 – 15.

³ Cuckle H, Benn P, Wright D. Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model predicted performance using meta-analysis parameters. Semin Perinatol 2005; 29: 252 – 257.

⁴ Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003; 7: 1 – 88.

⁵ Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. Lancet 2003; 361: 835 – 836.

⁶ Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y, et al. Assessment of fetal anatomy at the 11–13-week ultrasound examination. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24: 730 – 734.

⁷ R. Akolekar, S Bower, N. Flack, C. M. Bilardo and K. H. Nicolaides. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11 – 13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. Prenat Diagn 2011; 31: 38 – 45.

⁸ Kypros H. Nicolaides. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. Prenat Diagn 2011; 31: 3 – 6.

⁹ K. Spencer and D. Aitken. Factors affecting women's preference for type of prenatal screening test for chromosomal anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24: 735 – 739.

¹⁰ Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J* 1992; 304: 867 – 869.

¹¹ K. Schuchter, N. Wald, A.K. Hackshaw, E. Hafner and E. Liebhart. THE DISTRIBUTION OF NUCHAL TRANSLUCENCY AT 10–13 WEEKS OF PREGNANCY. *Prenat. Diagn.* 1998; 18: 281–286

¹² Nicolaides, K.H., Brizot, M.L., Snijders, R.J.M. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy, *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1994; 101, 782–786.

¹³ Nicolaides, K.H., Sebire, N.J., Snijders, R.J.M., Johnson, S. Down's syndrome screening in the UK. *Lancet* 1996; 347, 906–907.

¹⁴ Recommendations of the 32nd Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. In Grudzinkas JG, Ward RHT, eds. *Screening for Down syndrome in the first trimester.* London: RCOG Press, 1997: 353-56.

¹⁵ American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee Opinión #296. First trimester screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 215 – 217.

¹⁶ Fergus Scott, A. Boogert, M.Sinosich and J. Anderson. ESTABLISHMENT AND APPLICATION OF A NORMAL RANGE FOR NUCHAL TRANSLUCENCY ACROSS THE FIRST TRIMESTER. *Prenatal Diagnosis* 1996; Vol. 16: 629-634.

¹⁷ Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of r isk of tr isomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 – 14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351:343 – 346.

¹⁸ Souka AP, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal abnormalities at the 10- 14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 429-42.

¹⁹ Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:421-23.

²⁰ Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:999-1003.

²¹ Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:45 – 67.

²² Cuckle HS. Growing complexity in the choice of Down's syndrome screening policy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 323 – 326.

²³ K. Spencer and D. Aitken. Factors affecting women's preference for type of prenatal screening test for chromosomal anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 735 – 739.

²⁴ Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11 – 14 weeks: a prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 219 – 225.

²⁵ Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. 2008. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta- human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 618 – 624.

²⁶ Kirkegaard I, Petersen OB, Uldbjerg N, Tørring N. Improved performance of first-trimester combined screening for trisomy 21 with the double test taken before a gestational age of 10 weeks. *Prenat Diagn* 2008; 28: 839 – 844.

²⁷ Kornman LH, Wortelboer MJM, Beekhuis JR, Morssink LP, Mantingh A. Women's opinions and the implications of first-versus second trimester screening for fetal Down's Syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17: 1011 – 1018.

²⁸ Guía de Práctica clínica para el Control Prenatal con Enfoque de Riesgo. México: Secretaria de Salud; 2008.

Cuadro I: Total de pacientes por Grupo de edad y por Riesgo de trisomía 21

Grupo Etario	Riesgo > 1:100	Riesgo 1:101 – 1:1000	Riesgo < 1:1000	Total de Pacientes (%)
< 16 años	0	1	55	56 (1.1%)
16 a 20 años	11	12	367	390 (7.4%)
21 a 25 años	13	34	700	747 (14.1%)
26 a 30 años	29	74	1059	1162 (22.0%)
31 a 35 años	50	207	1137	1394 (26.4%)
36 a 40 años	114	764	389	1267 (24.0%)
> 40 años	64	191	7	262 (5.0%)
Total	281	1283	3714	5278

Distribución de la población examinada por grupos de edad materna y según el riesgo para trisomía 21. (n = 5278). Fuente: Base de Datos de La FMF (UNIMEF)



Figura 1: Medición de Longitud Cráneo - Cauda



Figura 2: Medición de Translucencia Nucal

PORCENTAJE DE EMBARAZADAS POR GRUPO ETARIO

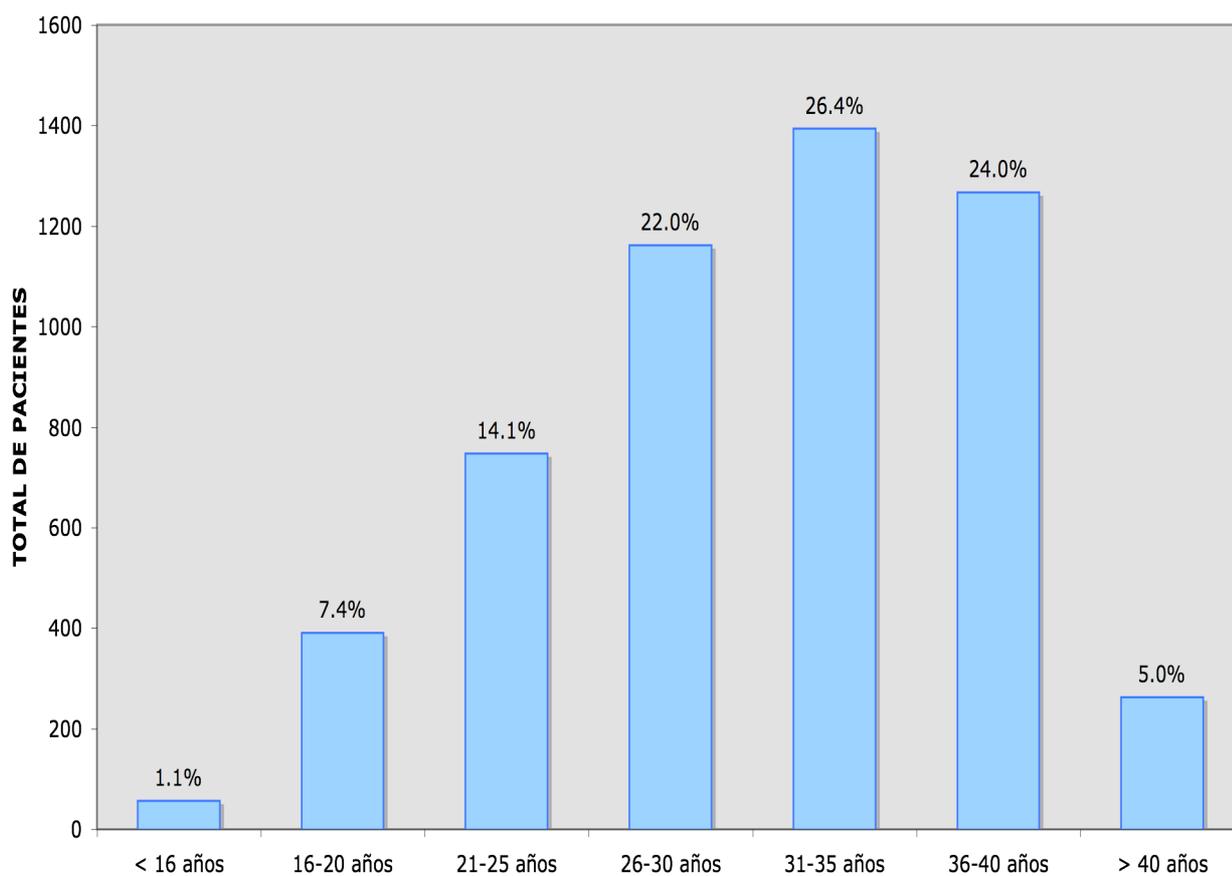


Figura 3: Distribución de la población examinada según grupos de edad materna. (n = 5278).

Fuente: Base de Datos de La FMF (UNIMEF)

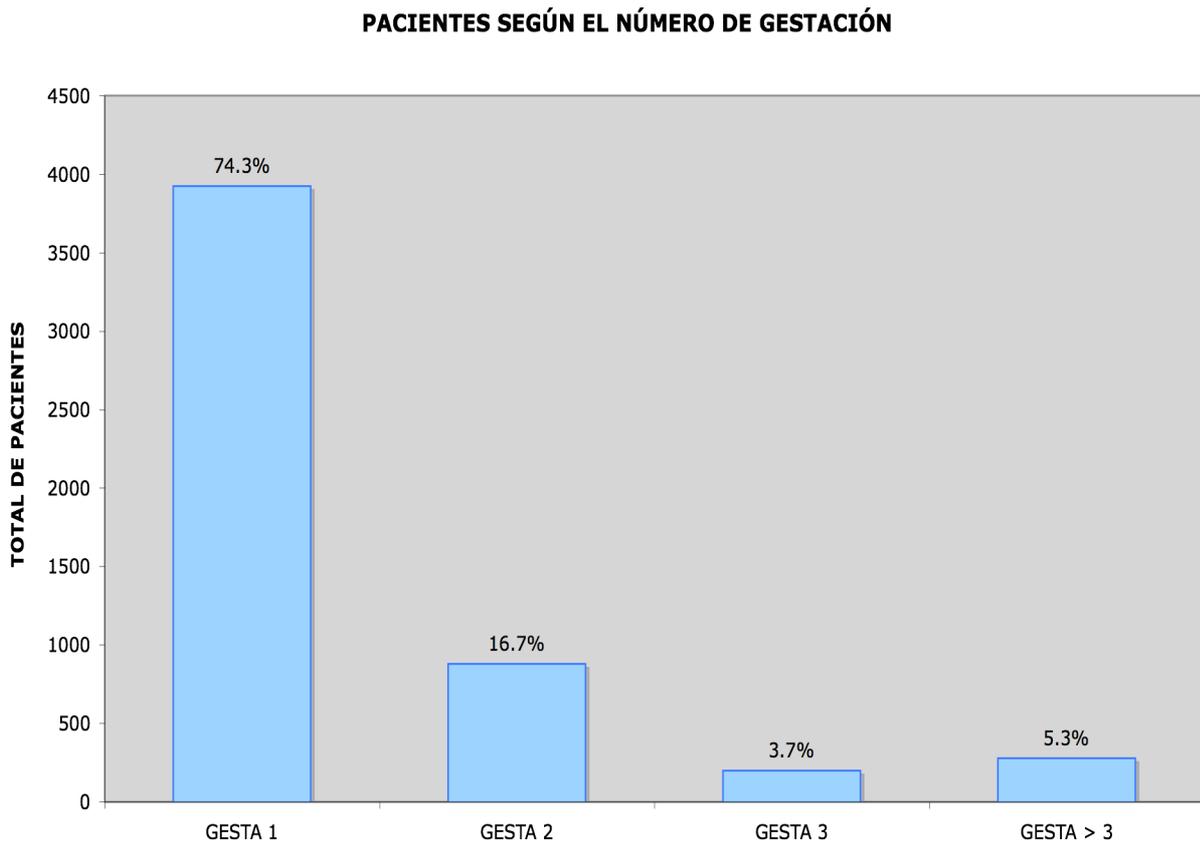


Figura 4: Distribución de la población examinada según grupos de edad materna.

(n = 5278). Fuente: Base de Datos de La FMF (UNIMEF)

DISTRIBUCIÓN DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL RESPECTO A LA MEDIANA

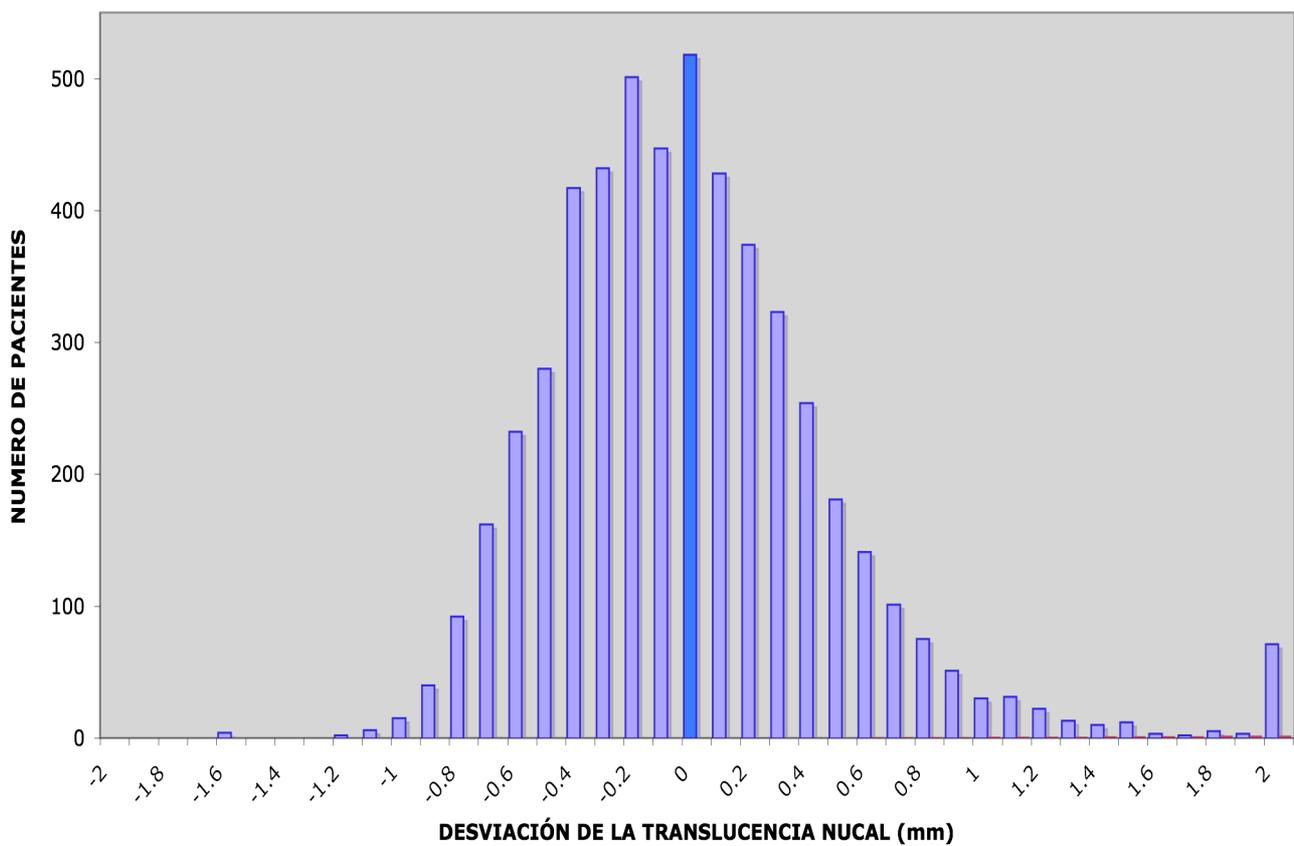


Figura 5: Distribución con respecto a la mediana de la translucencia nuchal de la población examinada (n = 5278). Se muestra en color más oscuro la mediana.

Fuente: Base de Datos de La FMF (UNIMEF)

**DISTRIBUCIÓN NORMAL DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL ENTRE LA PERCENTILA 5%
Y LA PERCENTILA 95% POR LCC**

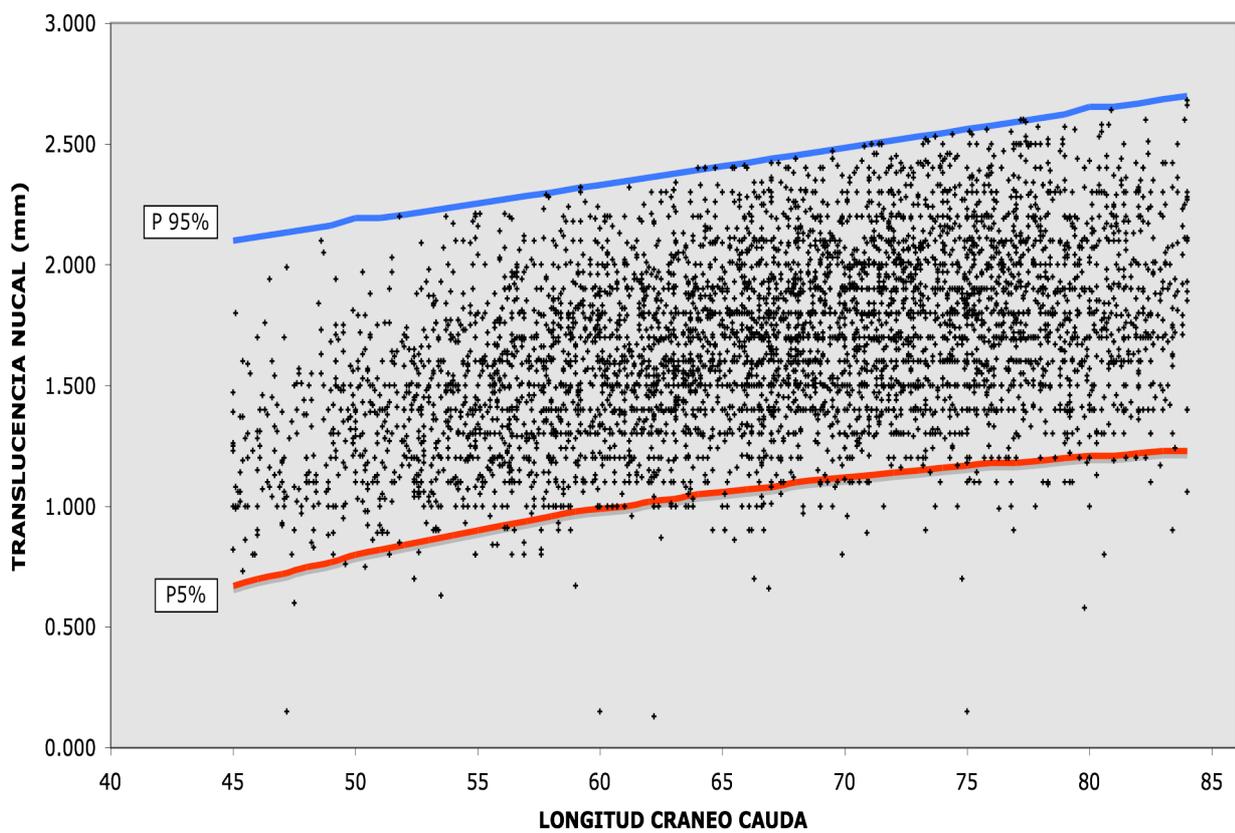


Figura 6: Distribución Normal de la translucencia nuchal en la población examinada

(n = 4933). Fuente: Base de Datos de La FMF (UNIMEF)

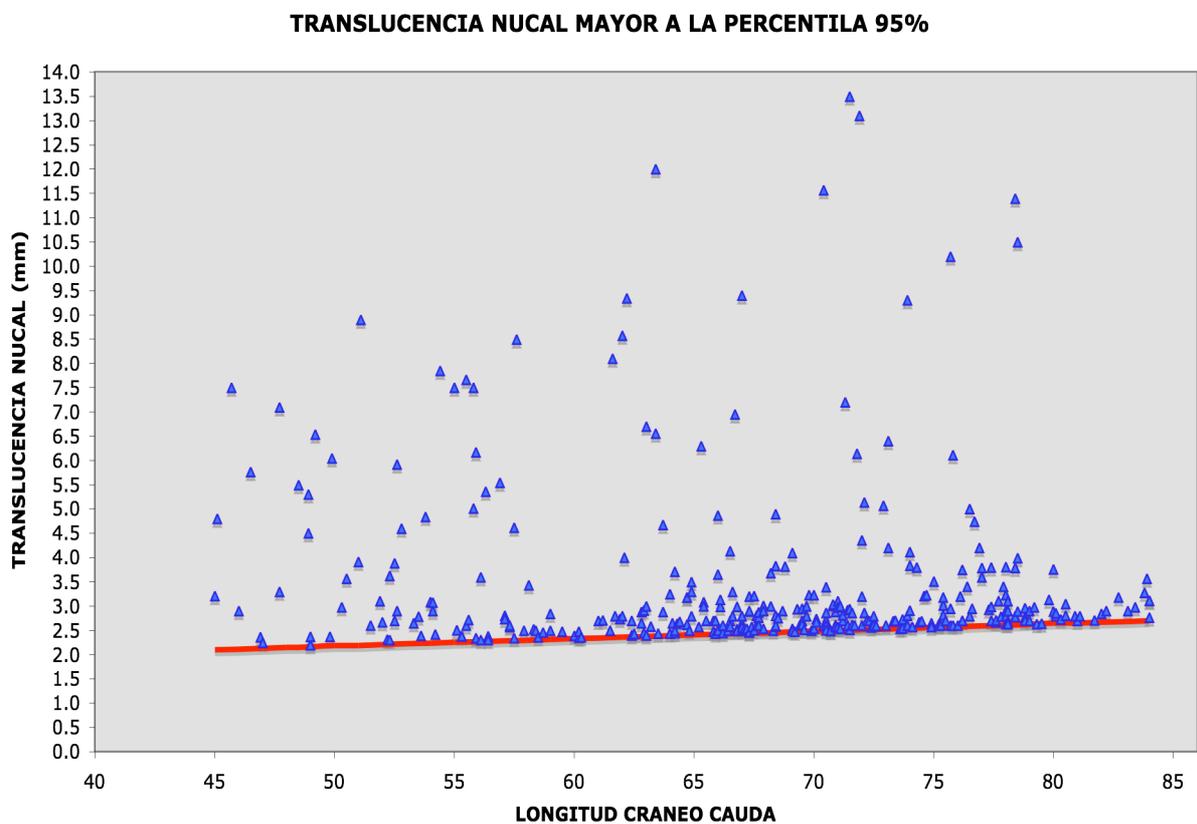


Figura 7: Casos con translucencia nucal mayor a la percentila 95% según longitud cráneo cauda entre las 11 y 13.6 semanas de gestación.

Fuente: Base de Datos de La FMF (UNIMEF)

PORCENTAJE DE PACIENTES SEGÚN GRUPO DE RIESGO PARA TRISOMÍA 21 EN EL PRIMER TRIMESTRE

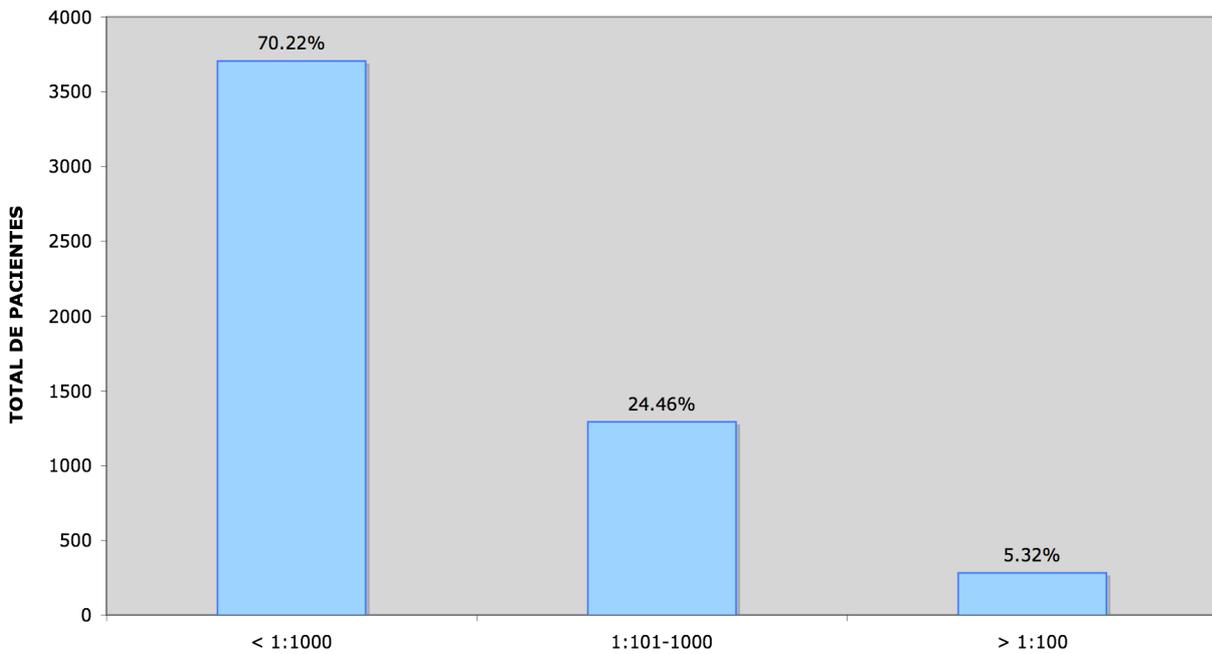


Figura 8: Grupos de Riesgo para Cromosopatías en el tamizaje paciente específico entre las 11 y 13.6 semanas de gestación tomando un riesgo mayor de 1 en 100 como tamizaje positivo para aneuploidías (n = 5278).

Fuente: Base de Datos de La FMF (UNIMEF)

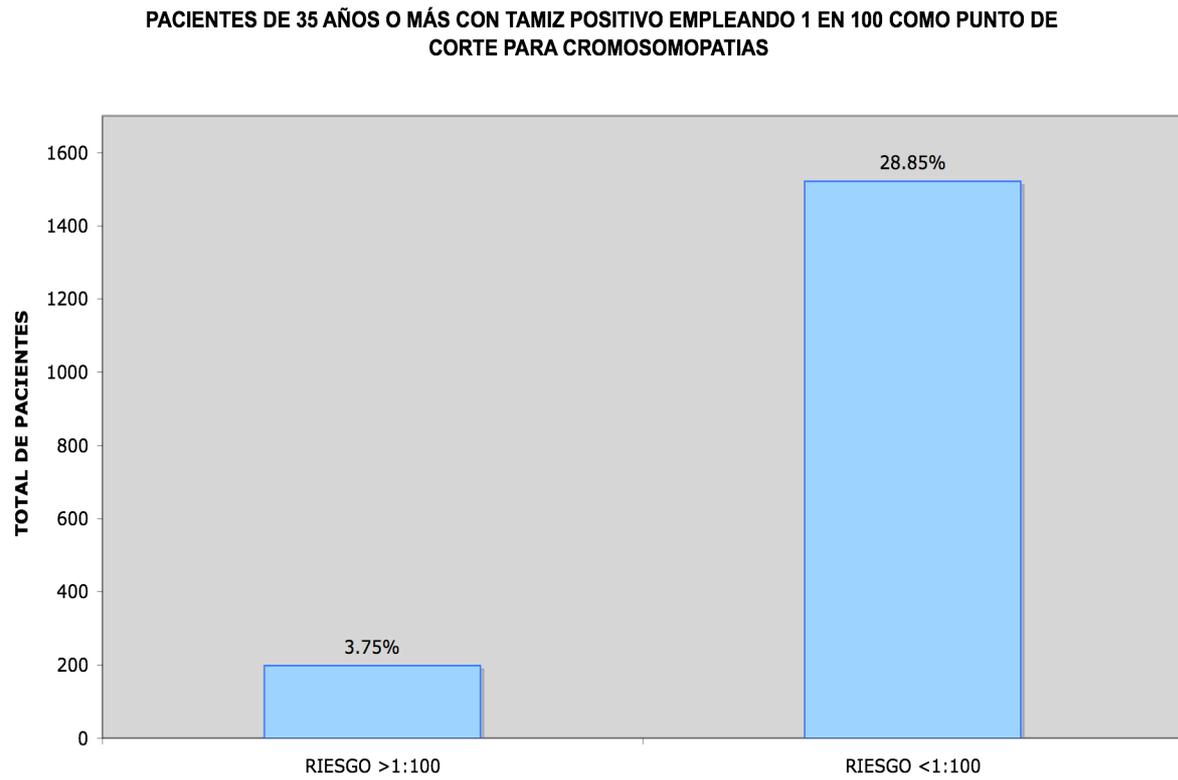


Figura 9: Pacientes de 35 años o más con un riesgo mayor de 1 en 100 como tamizaje positivo para aneuploidías. (n = 1720).

Fuente: Base de Datos de La FMF (UNIMEF)

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN POBLACIÓN CON RIESGO MAYOR A 1 EN 100

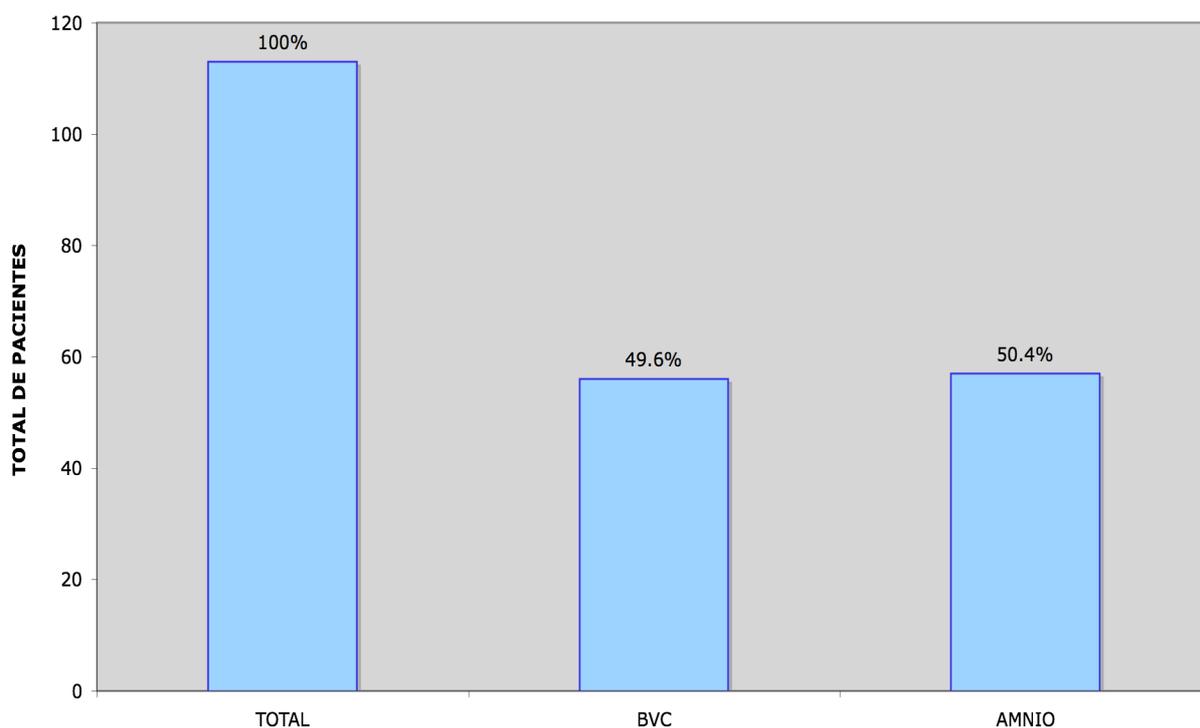


Figura 10: Total de procedimientos invasivos y especificado por tipo en la población con punto de corte de 1 en 100 como tamizaje positivo para cromosopatías. (n=113)

Fuente: Base de Datos de La FMF (UNIMEF)