

**Colegio Mexicano de
Especialistas en Ginecología
y Obstetricia, A.C.**



**GUÍAS DE
PRÁCTICA CLÍNICA**

2008



TAMIZ GENÉTICO PRENATAL: MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRES

Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia

Fecha de búsqueda de información: marzo 2008

Fecha de elaboración: abril 2008

Fecha de actualización: abril 2010

Institución responsable: Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia

COORDINADORA DEL GRUPO

DRA. DORA GILDA MAYÉN MOLINA

Médica cirujana. Especialista en Genética médica UNAM, Maestra en Ciencias Médicas, UNAM. Certificada por el Consejo Mexicano de Genética. Vicepresidenta del Consejo Mexicano de Genética, 2005-2008. Jefa del Departamento de Genética, Instituto Nacional de Perinatología. Jefa de la Unidad de Genética, Hospital Angeles Lomas. Coordinadora del Capítulo de Genética, Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia.

AUTORAS

DRA. PATRICIA GREYHER GONZÁLEZ

Médica cirujana. Especialista en Genética médica. Certificada por el Consejo Mexicano de Genética. Directora médica del Laboratorio Diagen, Médica genetista del Centro Médico ABC, miembro del Colegio de Bioética.

DRA. MÓNICA AGUINAGA RÍOS

Médica cirujana. Especialista en Genética médica. Certificada por el Consejo Mexicano de Genética, A.C. Médica adscrita al Departamento de Genética, Instituto Nacional de Perinatología.

REVISORA INTERNA

DRA. MARÍA DEL ROCÍO BÁEZ REYES

Médica cirujana, UNAM. Especialista en Genética médica, UNAM. Maestría en Genética toxicológica, IPN. Médica adscrita al Departamento de Genética del Instituto Nacional de Perinatología. Asesora externa.

REVISORES EXTERNOS

DR. RICARDO GARCÍA CAVAZOS

Médico cirujano. Especialista en Genética médica. Maestro en Ciencias, especialidad en Morfología. Doctor en Genética Toxicológica. Certificado por el Consejo Mexicano de Genética, A.C. Profesor de Genética, Escuela Superior de Medicina. Instituto Politécnico Nacional. Director de la Escuela Superior de Medicina, IPN.

DRA. GRESS MARISSELL GÓMEZ ARTEAGA

Médica cirujana. Especialista en Genética médica. Titular del Servicio de Genética de la UMAE en Gineco-obstetricia No. 4 del IMSS. Directora de la Unidad de Medicina Genómica y ADN, Pachuca. Hgo.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado. El financiamiento de esta Guía de Práctica Clínica estuvo, en su totalidad, a cargo del COMEGO y de los autores participantes.

ÍNDICE

Resumen estructurado	S30
Resumen de las recomendaciones	S30
Síndrome de Down en México	S32
Anencefalia y defectos abiertos del tubo neural	S33
Objetivos de la Guía	S33
Alcance de la Guía	S34
Material y método	S34
Resultados	S35
Anexos	S42
Referencias bibliográficas	S45

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: el tamiz genético prenatal con múltiples marcadores es un estudio que utiliza la combinación de la edad materna con dos o más pruebas bioquímicas, con o sin un estudio ultrasonográfico, para producir un resultado que indique el riesgo del feto para síndrome de Down, trisomía 18 y defectos abiertos del tubo neural; dicho riesgo se utiliza para ofrecer opciones en el manejo clínico.

Objetivo: definir las recomendaciones en México para la utilización del tamiz prenatal como medio de detección de embarazos con alto riesgo para algunas aneuploidias (síndrome de Down y trisomía 18) así como para defectos abiertos del tubo neural.

Material y método: se conformó un grupo de expertos que seleccionó los temas de interés. Se consultaron las bases de datos electrónicas (PubMed, Ovid, Cochrane) para identificar las fuentes de información primaria y secundaria; en estas últimas se restringió la búsqueda a artículos publicados entre los años 2003 y 2008. Se emplearon los siguientes MeSH: Genetic Screening, Prenatal Diagnosis and Biological Markers.

Resultados: en México no existen estudios en la población que sean útiles para identificar el índice de detección de las pruebas de tamiz, así como la proporción de falsos positivos, por lo que la información fue tomada de otras poblaciones.

La utilización de pruebas de tamiz prenatal permite detectar una pequeña población de alto riesgo para algunos padecimientos fetales (aneuploidias de mayor repercusión clínica y defectos abiertos del tubo neural) a quien se le puede ofrecer pruebas diagnósticas definitivas en la primera mitad del embarazo. Cuando se utiliza únicamente la edad materna para identificar a los embarazos en riesgo se deja fuera una amplia población de mujeres menores de 35 años. Con esta forma de estudio, si 15% de las mujeres embarazadas de una población tiene 35 años o más,¹ aproximadamente 40% de los casos de síndrome de Down se detectarán con un índice de falsos positivos del 15%. La edad materna sola como tamiz es inferior a cualquiera de las formas de tamiz que se analizan en esta guía. Con la utilización de múltiples marcadores bioquímicos y la translucencia nucal puede lograrse una gran reducción en el índice de falsos positivos con un índice de detección mucho mejor en todas las edades maternas.

Las pruebas de tamiz deben ser accesibles a todas las mujeres, independientemente de su edad, en la primera mitad del embarazo. La información se les debe brindar a través de un consentimiento informado antes de realizar el tamiz, donde se comenten no sólo las características del tamiz, sus alcances y limitaciones, sino también la información referente a las pruebas diagnósticas, su accesibilidad y sus consecuencias.

Conclusiones: la acumulación de pruebas (evidencia) es suficiente^{2,3,4} para señalar que las pruebas de tamiz son una herramienta adecuada para la identificación de mujeres con embarazo de alto riesgo para síndrome de Down, trisomía 18 y defectos abiertos del tubo neural. Las recomendaciones de esta guía se basan en el supuesto de un aseguramiento de la calidad permanente, tanto de las pruebas bioquímicas, como de la medición de la translucencia nucal y de la interpretación de los datos. Los programas de tamiz prenatal deben asegurar el respeto a la autonomía de las pacientes, así como la accesibilidad y disponibilidad de las pruebas diagnósticas prenatales: amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas en el tiempo adecuado para obtener el diagnóstico definitivo en la vigésima semana.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

1. Todas las mujeres embarazadas de México, independientemente de su edad y durante la primera mitad del embarazo, deben tener acceso, a través de un consentimiento informado, a una prueba de tamiz prenatal (cuadro 1) para las aneuploidias fetales de mayor repercusión clínica y para defectos abiertos del tubo neural, así como a un ultrasonido (respeto a la autonomía).

(Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A)

2. Todas las mujeres embarazadas con edad gestacional menor de 18 semanas deben tener un asesoramiento genético adecuado respecto a las ventajas y limitaciones de las pruebas de tamiz, como de la disponibilidad de métodos invasores, como la biopsia de vellosidades coriónicas y la amniocentesis para diagnóstico citogenético prenatal. Se debe respetar que la paciente tome o rechace una o todas las pruebas u opciones ofrecidas en cualquier momento del proceso (asesoramiento genético no directivo).

(Nivel de evidencia III-1)

3. Los marcadores bioquímicos del primer trimestre no deben ofrecerse como tamiz sin la medición de la translucencia nucal realizada por ultrasonografistas adiestrados y acreditados para dar este servicio, y que cuenten con un sistema de aseguramiento de la calidad vigente. (Nivel de evidencia II-2, grado de recomendación A) La translucencia nucal no debe ofrecerse como tamiz sin los marcadores bioquímicos, excepto en los casos de embarazos múltiples.

(Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)

4. El tamiz prenatal del primer trimestre (11 semanas a 13 semanas 6 días) tiene un índice de detección para aneuploidias mayor que el tamiz del segundo trimestre (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A) por lo que si se encuentra disponible y si la edad gestacional lo permite, preferentemente debe utilizarse, si se encuentra disponible la biopsia de vellosidades coriónicas. Si no es el caso, deberá utilizarse el cuádruple marcador del segundo trimestre.

(Nivel de evidencia III, grado de recomendación D)

5. A las mujeres a quienes se realice tamiz de primer trimestre deberá ofrecérseles en el segundo trimestre el tamiz con alfafetoproteína o un ultrasonido para detección de defectos abiertos del tubo neural.

(Nivel de evidencia II-1, grado de recomendación A)

6. El tamiz con alfafetoproteína sérica materna para la detección de defectos abiertos del tubo neural y anencefalia debe ofrecerse a todas las mujeres embarazadas, preferentemente entre las semanas 16 y 18 de la gestación, aún cuando puede realizarse entre la semana 15.0 a 20.6 del embarazo.

(Nivel de evidencia II-1, grado de recomendación B)

7. La prueba de tamiz debe realizarse a todas las mujeres con embarazos de 18 semanas o menos y edad menor de 35 años. La edad materna avanzada puede tomarse como único criterio para realizar pruebas de diagnóstico citogenético invasor en mujeres de 35 años o más.

(Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)

8. Los programas de tamiz deben contar con programas propios o de referencia que aseguren la accesibilidad a las pruebas diagnósticas prenatales (biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis) en el tiempo adecuado para obtener el diagnóstico definitivo antes de la vigésima semana.

(Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)

Tamiz es el proceso de investigar una población mediante una o más pruebas de detección específicas y definir el valor de corte o crítico para identificar individuos de la población que se encuentren en un riesgo elevado para un padecimiento en particular. El tamiz puede aplicarse a una población pero el diagnóstico sólo se hace al paciente individual.⁵

El tamiz para un padecimiento debe realizarse sólo cuando éste se considere lo suficientemente grave como para requerir una intervención. Los marcadores utilizados en el tamiz deben ser capaces de identificar una proporción significativa de las personas afectadas con un mínimo de fallas en la identificación de las no afectadas.

Debe existir una prueba de confirmación precisa para definir si la persona con tamiz positivo verdaderamente tiene el padecimiento, y debe existir también una intervención accesible a todos los afectados identificados.

El procedimiento de tamizaje debe ser todo un programa que incluya: informar acerca del tamiz a los pacientes y al personal de salud, para asegurar el proceso de decisiones informadas, el acceso oportuno a las pruebas, así como un sistema eficiente de notificación de resultados y de referencia a los sitios de pruebas diagnósticas, tanto como el acceso a una intervención. Además, el proceso de tamiz debe basarse en la autonomía y libertad de las pacientes dando la oportunidad de desistir en cualquier momento.

Los marcadores utilizados en el tamiz deben ser capaces de identificar una proporción significativa de las personas afectadas con un mínimo de fallas en la identificación de las no afectadas.

Un programa de tamiz debe incluir auditorías regulares para evaluar el desempeño y debe también tener la flexibilidad de incorporar nuevas tecnologías.

Se han diseñado diversas modalidades de tamiz con el propósito de incrementar la tasa de detección y disminuir los falsos positivos; las principales propuestas se incluyen en el cuadro 1, Anexo 3.

En el tamiz del primer trimestre el mejor índice de detección para síndrome de Down se obtiene al emplear los marcadores bioquímicos en conjunto con la translucencia nuchal (cuadro 1) lo que se conoce como tamiz combinado; sin embargo, no detecta defectos abiertos del tubo neural. El tamiz del primer trimestre se realiza entre las semanas 11.0 y la 13.6.

En el tamiz del segundo trimestre el mejor índice de detección se obtiene utilizando el cuádruple marcador (cuadro 1) y es recomendable el ultrasonido para precisar la edad gestacional, con lo que mejora el índice de detección, tanto de síndrome de Down como de defectos abiertos del tubo neural. Si bien el cuádruple marcador puede realizarse hasta la semana 20.6, es recomendable efectuarlo entre las semanas 16 y 18 para efecto de que, en caso de requerirse una amniocentesis, se tenga el tiempo suficiente (1 a 2 semanas) para obtener el resultado antes de la vigésima semana.

Un tamiz es positivo cuando uno o más de los padecimientos estudiados se encuentran por arriba del valor de corte establecido. El resultado se expresa como un riesgo o probabilidad de que el padecimiento coexista en el feto al término de la gestación, o en el segundo trimestre. El riesgo para el segundo trimestre será mayor debido a que 23% de los fetos con síndrome de Down terminan en aborto espontáneo entre el segundo trimestre y el término de la gestación.⁶

SÍNDROME DE DOWN EN MÉXICO

En nuestro país, según Mutchinick,⁷ uno de cada 767 recién nacidos tiene síndrome de Down, y los riesgos de ocurrencia por quinquenio de edad materna que observaron se muestran en el cuadro 2. De acuerdo con cifras calculadas por el Consejo Nacional de Población (CONAPO) se espera que en el año 2008 nazcan 2,161,497 individuos, de los cuales 2,818 tendrán síndrome de Down;⁵ de ellos, aproximadamente 30% (845) podrían detectarse si se les ofrece a las madres la amniocentesis por edad materna de los 35 a 37 años en adelante.⁸

Un tamiz es positivo cuando uno o más de los padecimientos estudiados se encuentran por arriba del valor de corte establecido.

El argumento para seguir usando la edad materna de 35 o 37 años como único elemento para realizar las pruebas diagnósticas invasoras, es que se pueden detectar todas las alteraciones cromosómicas estructurales no relacionadas con la edad materna.

En la actualidad, el estudio ultrasonográfico prenatal realizado por personal experto ha mejorado la detección de aneuploidias^{9,10} y otras anomalías congénitas, por lo que es recomendable incluir este estudio en el cuidado prenatal.

ANENCEFALIA Y DEFECTOS ABIERTOS DEL TUBO NEURAL

La prevalencia en México de defectos abiertos del tubo neural es mayor que en otros países. En 1995 el Programa de Registro y Vigilancia Epidemiológica de las Malformaciones Congénitas Externas¹¹ (RYVEMCE) informó una prevalencia para anencefalia de 16.42, para espina bífida de 8.94 y para encefalocele de 3.12 por cada 10,000 nacidos vivos.

Los programas de tamiz en suero materno para la detección de anencefalia y defectos abiertos del tubo neural se basan en la elevación de las concentraciones en suero de alfafetoproteína de mujeres con fetos afectados.

De 75 a 90% de los defectos abiertos del tubo neural y 95% o más de los fetos con anencefalia pueden detectarse por este método al igual que 85% de los defectos de la pared abdominal y otros defectos de desorganización.

La prueba es más específica si al laboratorio se le informa el peso de la paciente, el grupo étnico al que pertenece, si padece diabetes mellitus insulino-dependiente, cantidad de fetos y antecedentes familiares de hijos con defectos abiertos del tubo neural. Estos factores se utilizan para ajustar la interpretación de los niveles de los múltiplos de la mediana. El valor de corte para el tamiz de defectos abiertos del tubo neural está en 2.0 a 2.5 múltiplos de la mediana en embarazos únicos y 4.0 a 5.0 múltiplos de la mediana en embarazos múltiples. En los casos positivos se recomienda realizar un ultrasonido dirigido de alta definición y dar asesoramiento genético a la familia.

Los programas de tamiz en suero materno para la detección de anencefalia y defectos abiertos del tubo neural se basan en la elevación de las concentraciones en suero de alfafetoproteína de mujeres con fetos afectados.

OBJETIVOS DE LA GUÍA

- Definir las recomendaciones en México para la utilización del tamiz prenatal en la detección de embarazos con alto riesgo para las aneu-

ploidias más frecuentes (trisomía 21 o síndrome de Down y trisomía 18), así como para defectos abiertos del tubo neural.

- Mejorar la calidad de la práctica clínica para mayor y mejor detección de las aneuploidias comunes y defectos abiertos del tubo neural.
- Favorecer la actualización del conocimiento, continua y accesible, en relación con los estudios disponibles de tamiz prenatal en nuestro país.

ALCANCE DE LA GUÍA

Las pacientes que pueden beneficiarse con esta guía son las parejas en edad reproductiva. Esta guía podrá consultarla el personal de salud (médicos ginecólogos y obstetras, ultrasonografistas, genetistas, enfermeras del área de Ginecología y Obstetricia y perinatólogos).

MATERIAL Y MÉTODO

Se conformó un grupo de expertos para seleccionar los temas de interés. Se seleccionó la modalidad de temas para poder generalizar el contexto clínico aplicable a la práctica cotidiana. Se presenta en el orden de tema de interés, síntesis de la evidencia (acumulación de pruebas) y el texto de la recomendación, acotando el nivel de evidencia, grado de recomendación y cita bibliográfica que lo soporte.

Los autores fueron capacitados en la estrategia de búsqueda electrónica de bases de datos, así como en las jerarquías de la evaluación de la evidencia científica y principios sobre la elaboración de las Guías de Práctica Clínica, para unificar criterios y disminuir la variabilidad en la búsqueda de la información y su interpretación al contexto local. Cada grupo de expertos definió su estrategia para la búsqueda de la información.

Se seleccionaron las palabras clave o MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Se consultaron las bases de datos electrónicas (PubMed, Ovid, Cochrane Library) para identificar las fuentes de información primarias y secundarias, en estas últimas se restringió la búsqueda a artículos emitidos del año 2003 al 2008.

Se buscaron las palabras clave mediante la herramienta de PubMed MeSH (*Medical subjects Headings*, por sus siglas en inglés): *Genetic screening, Prenatal diagnosis and Biological markers*.

Palabras clave: defectos del tubo neural, múltiples marcadores biológicos, síndrome de Down, tamiz en suero materno, diagnóstico prenatal, tamiz genético.

Criterios de inclusión

Para las fuentes de información secundaria (guías, metanálisis, revisiones sistemáticas) se restringió la búsqueda a documentos emitidos de 2003 a la fecha. En la evaluación inicial de las Guías de Práctica Clínica se identificó la vigencia del escrito, así como que las recomendaciones tuvieran señalados explícitamente el grado de recomendación, nivel de evidencia y la bibliografía que la soporta, con las fuentes de información primarias (estudios clínicos controlados). Se obtuvieron las publicaciones a texto completo, salvo en algunos resúmenes con datos completos para realizar un análisis sin límite de fecha.

Criterios de exclusión

Los estudios que no respondieron las preguntas clínicas relevantes, con datos incompletos o artículos no disponibles, aún después de contactar a los autores o editores.

Criterios de eliminación

Estudios cuyas variables no correspondan al interés de las preguntas clínicas relevantes, y las recomendaciones o conclusiones que no sean aplicables a nuestra población en edad reproductiva.

Modalidad de interpretación y síntesis de datos

Las autoras revisaron por pares las recomendaciones y por consenso se aceptaron en las que coincidieron ambos expertos. Las diferencias de opinión se resolvieron revisando en conjunto la fuente de información y analizando la utilidad de los resultados cuestionados.

Las escalas sobre el nivel de evidencia y grado de recomendación se señalan en el capítulo de metodología general.

RESULTADOS**El tamiz genético prenatal como parte del cuidado obstétrico estándar y la importancia del consentimiento informado**

Uno de los principales objetivos de la vigilancia médica prenatal es la detección de enfermedad fetal y su manejo; sin embargo, aun cuando se sabe que 2 a 3% de los recién nacidos vivos tendrá alguna anomalía congénita o genética, la mayoría nace sin haberse diagnosticado o siquiera sospechado la enfermedad en la etapa prenatal. Uno de los motivos más

Las autoras revisaron por pares las recomendaciones y por consenso se aceptaron en las que coincidieron ambos expertos.

importantes para aplicar el tamiz prenatal es poder ofrecer a la embarazada y a su pareja las opciones óptimas relacionadas con la atención y resolución del embarazo,¹² por lo que muchos países han diseñado estrategias para la aplicación de programas de tamiz genético prenatal.^{13,14}

Puesto que todas las mujeres de cualquier edad tienen riesgo de tener un hijo enfermo, se requiere una estrategia que permita saber qué mujeres embarazadas tienen un embrión o feto afectado.¹⁵ Para esto es necesario contar con una o varias pruebas de tamiz que permitan seleccionar de una gran población de bajo riesgo, a una pequeña población de alto riesgo a la que ofrecerán las pruebas diagnósticas específicas. Estas pruebas se realizan en centros de diagnóstico especializado, implican riesgo de pérdida fetal, suelen ser costosas, y sus resultados pueden enfrentar a la mujer a decidir continuar el embarazo y prepararse para tener un hijo enfermo, o interrumpir voluntariamente el embarazo. Todas estas circunstancias hacen que el tamiz prenatal no sea una prueba más de laboratorio, sino el inicio de una cadena de decisiones que la mujer y su pareja deben conocer desde el principio a través de un consentimiento informado.

Recomendación

1. Todas las mujeres embarazadas de México, independientemente de su edad y durante la primera mitad del embarazo, deben tener acceso, a través de un consentimiento informado, a una prueba de tamiz prenatal (Cuadro 1, Anexo 3) para las aneuploidias fetales de mayor repercusión clínica y para defectos abiertos del tubo neural como a un ultrasonido (respeto a la autonomía).

(Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)

Disponibilidad de estudios de tamiz prenatal

La asociación entre síndrome de Down fetal y la edad materna avanzada llevó a la creación de estudios de tamiz para la detección oportuna de las alteraciones cromosómicas. En la actualidad se sugiere abandonar la práctica de utilizar la edad materna como único factor de riesgo para determinar embarazo de alto riesgo.¹⁶ Se han realizado diferentes esfuerzos para desarrollar estudios de tamiz prenatal en donde se identifique a las mujeres con un riesgo elevado para síndrome de Down y defectos abiertos del tubo neural.¹⁷

El procedimiento de tamizaje no debe ser sólo una prueba, sino todo un programa que incluya informar acerca del tamiz de una manera comprensible, tanto a los pacientes como al personal de salud, con el objeto de asegurar el proceso de decisiones informadas, el acceso oportuno a las pruebas, un sistema eficiente de notificación de resultados y de referencia a los sitios de realización de pruebas diagnósticas, así como el acceso a una

intervención.⁴ En México, el aborto inducido por enfermedad fetal grave es aceptado en algunas entidades como el Distrito Federal, mientras que en otras está prohibido. Aún cuando la ley no especifica una etapa límite del embarazo para realizarlo, se ha establecido por acuerdo médico que sea la semana 20, en concordancia con la Norma Oficial Mexicana de la Secretaría de Salud en la que se define como aborto a la expulsión del producto de la concepción menor a 500 g de peso o hasta 20 semanas de gestación (NOM-007-SSA2-1993). Por tanto, el personal de salud debe identificar cuáles pruebas están disponibles en su área, y determinar cuál es la o las estrategias que pueden ser de mayor utilidad en cada paciente para llegar a un diagnóstico de certeza a la semana 20 de la gestación (por ello se recomienda realizar el tamiz antes de la semana 18). Además, el proceso de tamiz debe permitir a las pacientes desistir de cualquier momento.

Las mujeres que no quieran tener más información sobre el riesgo de enfermedad cromosómica en su feto, no deben ser sometidas a ninguna prueba o tamiz posterior.

Recomendación

2. Todas las mujeres embarazadas con edad gestacional menor de 18 semanas deben tener un asesoramiento genético adecuado respecto a las ventajas y limitaciones de las pruebas de tamiz, así como de la disponibilidad de métodos de diagnóstico citogenético invasor, como la biopsia de vellosidades coriónicas y la amniocentesis. Se debe respetar que la paciente tome o rechace una o todas las pruebas u opciones ofrecidas en cualquier momento del proceso (asesoramiento genético no-directivo).

(Nivel de evidencia III-1)

El tamiz del primer trimestre y la importancia del control de calidad

A principios del decenio de 1990 se identificó una estrecha correlación entre el tamaño de la colección de líquido en la zona de la nuca fetal en el primer trimestre, llamada translucencia nucal, y el riesgo de trisomía 21.¹⁸ En la actualidad se sabe que el incremento en la translucencia nucal es un signo temprano de una amplia variedad de anormalidades cromosómicas, genéticas y estructurales del feto; sin embargo, la gran variabilidad en los índices de detección en los estudios iniciales de translucencia nucal limitó su utilidad clínica. Hoy en día, los lineamientos para la medición sistemática de la translucencia nucal se han estandarizado.¹⁹ Se recomienda que quienes midan la translucencia nucal tengan adiestramiento específico en un método estandarizado para medirla, así como auditorías permanentes que aseguren la calidad.²⁰ Cuando la translucencia nucal se expresa en múltiplos de la mediana puede combinarse con dos sustancias en el suero materno del *primer trimestre* que son: la subunidad beta libre de gonadotropina coriónica

(HCG-b) y la proteína polipeptídica A asociada al embarazo (PAPP-A). Las determinaciones de estas sustancias requieren estándares estrictos y un sistema de mantenimiento de la calidad permanente. El tamiz que utiliza los dos marcadores bioquímicos y la translucencia nugal constituyen el tamiz combinado del primer trimestre.

Para la interpretación del tamiz combinado se requiere el ultrasonido para medir la translucencia nugal^{21,22,23} y el cráneo caudal. El tamiz realizado sólo con translucencia nugal tiene un índice de detección para síndrome de Down del 69 al 75%, con resultados falsos positivos del 5 al 8.1%, lo cual es bajo y no se recomienda usar de manera aislada como tamiz. La translucencia nugal se relaciona con otras cromosomopatías numéricas y con anomalías fetales, como: cardiopatía, hernia diafragmática y algunas enfermedades monogénicas, particularmente las que cursan con disminución de los movimientos fetales.^{21,22,23} La translucencia nugal aumentada (3.5 mm o mayor) con cariotipo normal en el primer trimestre de la gestación requiere un ultrasonido detallado en la semana 18 y una ecocardiografía fetal.

El uso de los marcadores bioquímicos del primer trimestre (PAPP-A y HCG-b) en combinación con la edad materna da un índice de detección para síndrome de Down de 61% con falsos positivos de 5%,²⁷ lo que es muy bajo, razón por la cual no se utilizan de manera aislada sino sólo en conjunto con la translucencia nugal.

El tamiz de primer trimestre que incluye: edad materna, translucencia nugal y marcadores bioquímicos da un índice de detección para síndrome de Down de 83% con un índice de falsos positivos de 5% y una línea de corte de 1:300 al nacimiento (cuadro 1).

Las limitantes del tamiz del primer trimestre incluyen la disponibilidad y reproducibilidad de la translucencia nugal y de los marcadores bioquímicos (ambos incluidos en un sistema de gestión de la calidad basada en la competencia y cumplir con los estándares apropiados),^{2,24} así como de la disponibilidad de la biopsia de vellosidades coriónicas como prueba diagnóstica en los casos de tamiz positivo. En México muy pocos centros ofrecen el tamiz combinado del primer trimestre y son contados los centros en donde se hacen biopsias de vellosidades coriónicas.

En los embarazos múltiples con un feto con síndrome de Down o trisomía 18 no puede definirse con precisión el punto crítico o de corte respecto de los valores séricos maternos de la PAPP-A y la HCG-b; en estos casos sólo debe utilizarse la medida de la translucencia nugal.^{20,24,25}

El uso de los marcadores bioquímicos del primer trimestre (PAPP-A y HCG-b) en combinación con la edad materna dan un índice de detección para síndrome de Down de 61% con falsos positivos de 5%.

Recomendación

3. Los marcadores bioquímicos del primer trimestre no deben ofrecerse como tamiz sin la translucencia nucal realizada por ultrasonografistas adiestrados y acreditados para dar este servicio, y que cuenten con un sistema de aseguramiento de la calidad vigente. (Nivel de evidencia II-2, grado de recomendación A). La translucencia nucal no debe ofrecerse como tamiz sin los marcadores bioquímicos, excepto en los casos de embarazo múltiple.

(Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)

Estudios de tamiz del primero y segundo trimestres

El estudio de tamiz prenatal más apropiado para detectar síndrome de Down debe tener el menor rango de falsos positivos y el mejor índice de detección. También debe considerarse el costo del estudio. En otros países se ha establecido como criterio mínimo que el estudio de tamiz tenga una detección de 75% para síndrome de Down, con 5% de falsos positivos.²⁶

El tamiz prenatal del primer trimestre se realiza entre las 11.0 y 13.6 semanas de gestación e incluye la determinación ultrasonográfica por médicos certificados para la medición de la translucencia nucal y la determinación sérica materna de PAPP-A y fracción HCG-b. Con la determinación de un punto de corte de 1 en 325 el tamiz del primer trimestre tiene un índice de detección de 83% para síndrome de Down y 5% de falsos positivos. Esta detección es mayor que la del tamiz del segundo trimestre.^{27,28} (Cuadro 1) El tamiz del segundo trimestre consiste en el cuádruple marcador, que debe realizarse entre las 20 semanas de gestación para determinar las concentraciones en suero de alfa-fetoproteína, estriol no conjugado, gonadotropina coriónica humana total e inhibina A. Esta prueba de tamiz tiene un índice de detección de 77%, con 5.2% de falsos positivos para síndrome de Down.²⁹

Recomendación

4. El tamiz prenatal del primer trimestre (11 a 13 semanas 6 días) tiene un índice de detección para aneuploidias mayor que el tamiz del segundo trimestre (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A) por lo que, si se encuentra disponible y si la edad gestacional lo permite, debe hacerse, sobre todo si puede hacerse biopsia de vellosidades coriónicas. Si no es el caso, deberá utilizarse el cuádruple marcador del segundo trimestre.

(Nivel de evidencia III, grado de recomendación D)

Detección de defectos abiertos del tubo neural después del tamiz del primer trimestre

El tamiz del primer trimestre no incluye el marcador para defectos abiertos del tubo neural, por lo que a las mujeres a quienes se realizó este tamiz de-

berán tener acceso a una prueba de AFPSM entre la semana 15 y 20 de la gestación, de preferencia en la semana 16 a 18,¹¹ o, bien, directamente a un ultrasonido detallado del segundo trimestre. En caso de tener un resultado positivo, al tamiz con AFPSM deberá tener acceso a un ultrasonido para el diagnóstico de defectos abiertos del tubo neural, defectos de la pared abdominal u otras alteraciones que pueden cursar con AFPSM elevada.

Recomendación

5. A las mujeres a quienes se realice tamiz del primer trimestre deberá ofrecérseles en el segundo trimestre el tamiz con alfafetoproteína (AFP) o el ultrasonido para detección de defectos abiertos del tubo neural.

(Nivel de evidencia II-1, grado de recomendación A)

Detección de defectos del tubo neural por marcadores bioquímicos del segundo trimestre

Los programas de tamiz en suero materno para la detección de anencefalia y defectos del tubo neural empezaron a difundirse a partir del decenio de 1980, cuando se encontró que en estos casos la alfafetoproteína sérica materna se encontraba elevada. Del 75 al 90% o más de los fetos con anencefalia pueden detectarse por este método. El tamiz con alfafetoproteína de suero materno puede detectar también 85% de los defectos de la pared abdominal, así como otros defectos de interferencia, anomalías del cordón umbilical o placentarias

El tiempo óptimo para la realización del tamiz de defectos del tubo neural es de la semana 16 a la 18;³⁰ sin embargo, la edad gestacional a la que se hace la prueba es siempre un compromiso, porque se realiza como parte del cuádruple marcador para la detección de síndrome de Down y, si es positivo, puede llevar a una amniocentesis cuyo resultado tarda, por lo general, 10 a 15 días. Para evitar crear una situación en la que una mujer con un diagnóstico fetal de síndrome de Down se enfrente a la posibilidad de interrumpir el embarazo después de la semana 20, puede ser mejor hacer el tamiz a las 15 semanas de gestación, aún cuando los resultados sean mejores a la semana 16 a 18.³¹ Si el tamiz con alfafetoproteína de suero materno se efectúa con la edad gestacional calculada por ultrasonido, se reduce el índice de falsos positivos y se incrementa el índice de detección. Por lo general, se acepta que el punto de corte para alfafetoproteína sérica materna sea de 2.5 MoM o mayor. Con este valor, aproximadamente una de cada 40 mujeres tendrá una prueba de tamiz positiva y 4 de cada 5 casos de defectos abiertos del tubo neural se detectarían como tamiz positivo (ID 80%).

Recomendación

6. El tamiz con alfafetoproteína sérica materna para detectar defectos abiertos del tubo neural y anencefalia debe ofrecerse a todas las mujeres embarazadas, preferentemente entre la semana 16 y 18 de la gestación, aun cuando pueda realizarse entre la semana 15.0 a 20.6 del embarazo.

(Nivel de evidencia II-1, grado de recomendación B)

Todas las mujeres embarazadas deben tener acceso al tamiz genético prenatal

Desde el punto de vista histórico, la edad materna de 35 años o más al momento del parto se ha utilizado para identificar mujeres con un riesgo más alto de tener un hijo con síndrome de Down y a ellas se les ha ofrecido asesoramiento genético y amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas. A las mujeres menores de 35 años se les ofrece el tamiz bioquímico prenatal desde que se introdujo en 1984 con alfafetoproteína. Posteriormente, se agregaron hGC, estriol libre e inhibina A (cuádruple marcador) que detecta 80% de los casos de síndrome de Down. Más adelante surgió el tamiz combinado del primer trimestre y, recientemente, se han definido nuevas estrategias de tamiz, como el secuencial o el integrado. El contrapeso al riesgo de enfermedad fetal en los procedimientos invasores ha sido la posibilidad de aborto por el procedimiento que se había estimado en 0.5 a 1% en amniocentesis; sin embargo, esta cifra es menor de acuerdo con estimaciones recientes en las que se indica que el riesgo de aborto por una amniocentesis bajo guía ultrasonográfica es de 1 en 300-600^{32,33} y el riesgo de la biopsia de vellosidades coriónicas transabdominal es ligeramente mayor.³⁴

Con estas herramientas, la práctica de usar como valor de corte únicamente a la edad ha sido muy cuestionada y, si bien, en la actualidad en México se considera que el tamiz genético debe estar disponible para todas las mujeres embarazadas menores de 35 años y con edad gestacional de 18 semanas o menor (con el objeto de tener tiempo de realizar las pruebas diagnósticas que se requieran y obtener los resultados antes de la semana 20), también es cierto que mujeres de mayor edad pueden tener acceso a las pruebas de tamiz si así lo deciden.³⁵

Recomendación

7. La prueba de tamiz debe ofrecerse a todas las mujeres con embarazo de 18 semanas o menos y edad menor de 35 años. La edad materna avanzada puede tomarse como único criterio para realizar pruebas de diagnóstico citogenético invasor en mujeres de 35 años o más.

(Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)

Accesibilidad a pruebas diagnósticas de diagnóstico prenatal

La aplicación del tamiz genético prenatal en una población implica separar o definir a una población de mujeres embarazadas de alto riesgo, a quienes se les debe ofrecer una prueba confirmatoria específica, en este caso biopsia de vellosidades coriónicas, amniocentesis o ultrasonido en caso de elevación de alfafetoproteína sérica. La prueba confirmatoria debe ofrecerse a las pacientes con tamiz positivo asegurándose de la accesibilidad a ella en la edad gestacional adecuada para que, en caso de llegar a tomar la determinación de interrumpir el embarazo, esto pueda realizarse antes de la semana 20.

Recomendación

8. Los programas de tamiz deben contar con programas propios o de referencia que aseguren la accesibilidad a pruebas confirmatorias de diagnóstico genético prenatal (biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis) en el tiempo adecuado, para obtener el diagnóstico definitivo antes de la semana 20.

(Nivel de evidencia III, grado de recomendación A)

Anexo 1

GLOSARIO DE DEFINICIONES OPERACIONALES

Biological markers (MeSH). Parámetros biológicos medibles y cuantificables (por ejemplo, concentración enzimática específica, concentración hormonal específica, distribución de un fenotipo génico específico en una población, sustancias biológicas) que sirven como índices para las valoraciones relacionadas con condiciones fisiológicas y de salud, tales como riesgo de enfermedad, enfermedades psiquiátricas, exposición ambiental y sus efectos, diagnóstico de la enfermedad, procesos metabólicos, abuso de sustancias, embarazo, desarrollo de líneas celulares, estudios epidemiológicos, etc.

Genetic screening (MeSH). Búsqueda, en una población o en individuos, de personas que posean ciertos genotipos o cariotipos: 1) vinculados con alguna enfermedad o que predispongan a una enfermedad, 2) que puedan ocasionar enfermedad en sus descendientes o 3) produzcan otras variaciones no asociadas con enfermedad. El tamiz genético puede dirigirse a identificar la expresión fenotípica de características genéticas. Incluye tamiz genético prenatal.

Índice de detección (ID). O sensibilidad, que se refiere a la proporción de individuos afectados con resultado de tamiz positivo (suele expresarse en porcentaje).

Índice de falsos positivos (IFP). También llamado índice de positivos (IP) que se refiere a la proporción de individuos no afectados con resultado positivo del tamiz (suele expresarse en porcentaje).

Línea de corte o valor de corte. El valor de la prueba que distingue al tamiz positivo del tamiz negativo. El valor de corte afecta tanto el índice de detección como el de falsos positivos. Mientras más alto el valor de corte, más bajo el índice de falsos positivos y más bajo el índice de detección.

Prenatal diagnosis (MeSH). Determinación de la naturaleza de un padecimiento o enfermedad en el embrión postimplantación, feto o mujer embarazada previo al nacimiento.

Tamiz. Es el proceso de investigar una población usando una o más pruebas de detección específicas y definir el valor de corte o crítico para identificar individuos de la población que se encuentren en un riesgo elevado para un padecimiento en particular. El tamiz puede aplicarse a una población, el diagnóstico corresponde sólo al paciente en lo individual.³⁶

Tamiz genético prenatal. Es un estudio con múltiples marcadores que utiliza la combinación de la edad materna con dos o más pruebas bioquímicas, con o sin un estudio ultrasonográfico, para producir un resultado que indique el riesgo del feto para síndrome de Down, trisomía 18 y defectos abiertos del tubo neural; dicho riesgo se utiliza para ofrecer opciones en el manejo clínico.

Múltiplos de la mediana (MoM). Se refiere al valor observado de un marcador específico (bioquímico o ultrasonográfico) dividido entre la mediana para ese marcador en una población específica y en una edad gestacional específica.

Marcador. Es una medida biológica que cuando es anormal puede indicar enfermedad.

Anexo 2

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

“Genetic Screening” (Mesh) “Prenatl Diagnosis” (Mesh) and “Biological Markers” (Mesh) Límites: Practice Guidelines, Review

Tamiz genético prenatal. Es un estudio con múltiples marcadores que utiliza la combinación de la edad materna con dos o más pruebas bioquímicas.

Anexo 3

Cuadro 1. Tipos de tamiz prenatal, actualmente disponible en el mundo y en México

Tipo de tamiz	Trimestre	Marcadores	Valor de corte al término	10 (%) Síndrome de Down	Índice de falsos positivos %	OAPR	Detecta defectos abiertos del tubo neural	Disponible en México
Translucencia nucal ^{37,38}	Primero	Translucencia nucal, edad materna		69	5		No	Si
Primer trimestre combinado ^{27,28}	Primero	Translucencia nucal, HCG-β PAPP-A, edad materna	1 en 325	83	5	1 :27	No	Si
Cuádruple ³⁹	Segundo	AFP uE3, HCG-b, inhibina A, edad materna	1 en 385	77	5	1 :50	Si	Si
Integrado ^{27,28}	Primero y segundo	Translucencia nucal, PAPP-A, AFP uE3, HCG-b/HCG, total, inhibina A, edad materna	1 en 200	87	1.9	1 :10	Si	No
Edad materna ³⁹	Primero y segundo	Edad materna	1 en 385	44	16	1 :218	No	Si
Triple ⁴⁰	Segundo	AFP, uE3, HCG total, edad materna	1 en 385	71	7.2	1 :59	Si	Si

FP: índice de falsos positivos. OAPR: posibilidad de estar afectado dado un resultado positivo.

Cuadro modificado de Summers et al⁴¹

Cuadro 2. Riesgo de ocurrencia de síndrome de Down en México⁷

Edad materna (años)	Riesgo de ocurrencia
15 a 19	1:1413
20 a 24	1 :1670
25 a 29	1: 1275
30 a 34	1 :658
35 a 39	1 :208
40 a 44	1 :69
45 o más	1 :29

REFERENCIAS

1. Summers AM, Farrell SA, Huang T, Meier C, Wyatt PR. Maternal serum screening in Ontario using the triple marker test. *J Med Screen* 2003;10:107-11.
2. Driscoll DA. Second trimester maternal serum screening for fetal open neural tube defects and aneuploidy. ACMG Policy Statement Approved by the Board of Directors July 10, 2004. (<http://www.acmg.net>)
3. Health Council of the Netherlands. Prenatal Screening (2); Down's syndrome, neural tube defects. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication No. 2004/06.
4. SOGC Releases Guidelines on Prenatal Genetic Screening Ottawa Canada. The Society of Obstetricians www.sogc.org Feb 5, 2007.
5. Cuckle HS, Wald N. Test using single markers. In: Wald N, Lek I, eds. Antenatal and Neonatal Screening. Oxford University Press, 2000;pp:3-19.
6. Wald NJ, Leck I. Antenatal and neonatal screening. 2nd ed 2000; p:88.
7. Mutchinick O, Lisker R, Babinsky V. Riesgo para síndrome de Down por bienios y quinquenios de edad materna en la población mexicana. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:534-7.
8. Wald NJ, Leck I. Antenatal and neonatal screening. 2nd ed 2000;p:89.
9. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.
10. Cleary-Goldman J, Morgan MA, Malone FD, Robinson JN, et al. Screening for Down syndrome: practice patterns and knowledge of obstetricians and gynecologists. *Obstet Gynecol* 2006;107:11-7.
11. Acuña J, Yoom P, Erickson JO. La prevención de los defectos del tubo neural con ácido fólico. CDC Organización Panamericana de la Salud. www.cdc.gov
12. Alldred SK, Alfirevic Z, Oeeks JJ, Neilson JP. Antenatal screening for detecting Down's syndrome [monograph on the Internet]. Chichester: Wiley, 2007. Available from: <http://www.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/DTAP1>.
13. Prenatal screening tests for trisomy 21 (Down syndrome), trisomy 18 (Edwards syndrome) and neural tube defects. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. ABN 34 100 www.nuchaltrans.edu.au/268969 Julio 2007.
14. Livesey EA, Noon M. Implementing guidelines: what works? *Arch Ois Child Educ Pract Ed* 2007; 92:ep129-ep134. doi: 10.1136/adc.2005.093328
15. Kirkham C, Harris S, Grzybowski S. University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada: Evidence-Based Prenatal Care: Part 1. General Prenatal Care and Counseling Issues American Family Physician. April 1, 2005(71);7. www.aafp.org/alp
16. Resta RG. Changing demographics of advances maternal age (AMA) and the impact on the predicted incidence of Down syndrome in the United States: Implications for prenatal screening and genetic counseling. *Am J Med Genet A* 2005;133:31-6.
17. Wenstrom K. Evaluation of Down Syndrome Screening Strategies. *Semin Perinatol* 2005;29:219-24.
18. Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992;340:704-7.
19. Nicolaides KH, Heath V, Liao AW. The 11-14 week scan. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:581-94.
20. Snijders RJ, Tom EA, Zachary JM, Platt LO, Greene N, Jacson LG, et al. First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:353-9.
21. Nicolaides KH, Azar G, Birne O, Mansur C, Marks K: Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-9.
22. Orlando F, Oamian G, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN: First trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:381-6.
23. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17:821-9.
24. Glenn E, Palomaki, BS1, Linda A Bradley, PhD2, and Geraldine A McDowell. Down Syndrome Working Group. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee ACMG Standards and Guidelines. Technical standards and guidelines: Prenatal screening for Down syndrome. *Genetics in Medicine* 2005(7);5.

25. ACMG Practice Guidelines. Oriscoll DA, Gross SJ. First trimester diagnosis and screening for fetal aneuploidy. 2008; 10(1): 73-5.
26. Lee CP, Tang M, Tang R, Tse HY, et al. Acceptability of first and second trimester screening for fetal Down's syndrome-interim results from a demonstration trial. International Society for Prenatal Diagnosis. 12th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, Budapest, 2004; Abstract 71.
27. Wald NJ, Leck I. Antenatal and neonatal screening. 2nd. ed.; 2000. p. 68-72.
28. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First and Second Trimester evaluation of risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second trimester screening, or both, for Down's syndrome. N Engl J Med 2005;353:2001-11 .
29. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. J Med Screen 1997;4:181-246.
30. Wald NJ, Leck I. Antenatal and neonatal screening. 2nd. ed.; 2000. p. 68-72.
31. Wald NJ, Leck I. Antenatal and neonatal screening. 2nd. ed.; 2000. p. 68-69.
32. Caughey AB, Hopkins LM, Norton ME. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference rate of pregnancy loss. Obstet Gynecol 2006;108:612-6.
33. Scott F, Peters H, Boogert J, Robertson R, et al. The loss rates for invasive prenatal testing in a specialized obstetric sound practice. Aust NZJ Obstet Gynecol 2002;42:55-8.
34. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Cochran base Syst Rev. 2003; (3):C0003252.
35. Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormality. Obstet Gynecol 2007;109:217-27.
36. Cuckle HS, Wald N. Test using single markers. In: Wald N, Leck I, eds. Antenatal and Neonatal screening. Oxford University Press; 2000. p. 3-19.
37. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al: First trimester screening for trisomies 21 N Engl J Med 2003;349:1405-13.
38. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM: First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine, and Ultrasound Screening Study (SURUSS). J Med 2003; 10:56-104.
39. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A: Antenatal screening for Down's syndrome. J Med Screen 1977;4:18
40. Summers AM, Farrell SA, Huang J, Meier C, Wyatt PR: Maternal serum screening in Ontario using the triple marker. Med Screen 2003;10:107-11.
41. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RO: SOGC Clinical Practice Guidelines. Prenatal Screening for fetal aneuploidy. J Obstet Gynecol 2007;187:146-61.