



# Tamiz prenatal de aneuploidías en el primer trimestre: auditoría a un centro de medicina fetal con laboratorio especializado en México

Héctor Oviedo-Cruz<sup>1</sup>  
Javier Hernández-Paredes<sup>2</sup>  
Areysha Vanessa Ruiz-Ramírez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Especialista en Medicina Materno-Fetal, responsable sanitario.

<sup>2</sup> QBP responsable sanitario del Laboratorio.

<sup>3</sup> Licenciada en Enfermería.

Laboratorio del Centro Médico para Atención Fetal Especializada, México DF.

## RESUMEN

**Antecedentes:** el tamiz de aneuploidías, con los marcadores ecográficos y bioquímicos del primer trimestre, tiene un desempeño esperado si se cumplen los requisitos de idoneidad.

**Objetivo:** describir los marcadores del primer trimestre en México mediante la auditoría a un Centro de Medicina Fetal y Laboratorio.

**Material y método:** estudio descriptivo efectuado con el método de auditoría de los marcadores ecográficos y bioquímicos en embarazos a los que se realizaron pruebas de tamiz prenatal en el primer trimestre, entre las 11<sup>+1</sup> y 14<sup>+1</sup> semanas, de pacientes embarazadas que acudieron al Laboratorio del Centro Médico para Atención Fetal Especializada.

**Resultados:** en 17 meses se estudiaron 1020 embarazadas: 962 (94%) de feto único, 55 (5%) dobles y 3 (1%) triples. La mediana de la edad materna fue de 33.8 años (límites 16 y 52 años), 413 (40%) ≥ 35 años. Se estudiaron 1080 fetos con 1009 mediciones válidas de traslucencia nucal (30% en gabinetes externos), 54% >p50; 7.3% >p95 y 1.6% >p99. De 1555 sueros procesados en el laboratorio (f-β-hCG y PAPP-A, Roche®) 641 (41%) se interpretaron en centros externos. En 914 sueros los MoM de f-β-hCG p50 = 0.72, 3.2% >p95; de PAPP-A, p50 = 0.89, 9.0% <p5. Hubo 850 pruebas combinadas y 745 de ellas con un marcador adicional; la mediana del IP ducto venoso fue de 0.99 MoM. En 50 fetos (4.6%) resultó un riesgo ≥ 1 en 100; en 27 se realizaron procedimientos invasivos en el Centro, 19 cariotipos normales y 8 anormales a saber: 3 con trisomía 21 y 5 con diversas aneuploidías.

**Conclusiones:** se cumplen los requisitos de idoneidad para traslucencia, ducto venoso y prueba combinada; 1 de cada 3 procedimientos invasivos resulta con una aneuploidía; la tasa estimada de falsos positivos es de 3.9%. El laboratorio ajustará las medianas de los marcadores bioquímicos. Se ha iniciado una cohorte.

**Palabras clave:** diagnóstico prenatal, tamiz prenatal, síndrome de Down, aneuploidía, pruebas de tamiz en suero materno, proteína plasmática - A asociada al embarazo, subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana, ultrasonografía prenatal, medición de la traslucencia nucal, embarazo del primer trimestre, México, tamiz en suero materno, tamiz del primer trimestre, trisomía 21, aneuploidías, traslucencia nucal, PAPP-A en suero, free β-hCG, free β-hCG, PAPP-A, tamiz combinado, tamiz de trisomía 21.

Recibido: enero 2015

Aceptado: marzo 2015

## Correspondencia

Dr. Héctor Oviedo Cruz  
Hospital Español  
Ejército Nacional 617-603  
11520 México DF  
contacto@antesdelparto.com

## Este artículo debe citarse como:

Oviedo-Cruz H, Hernández-Paredes J, Ruiz-Ramírez AV. Tamiz prenatal de aneuploidías en el primer trimestre: auditoría a un centro de medicina fetal con laboratorio especializado en México. Ginecol Obstet Mex 2015;83:259-276.

## Prenatal screening for aneuploidies in the first trimester: Audit to a Fetal Medicine Centre with specialized Laboratory in Mexico

### ABSTRACT

**Background:** Screening for aneuploidies using ultrasound and biochemical first trimester markers has an expected performance if the qualification requirements are fulfilled.

**Objective:** To describe the first trimester markers in Mexico through the audit to a Fetal Medicine Centre and Laboratory.

**Material and method:** Descriptive study conducted with the audit method of ultrasound and biochemical markers in pregnancies that prenatal screening tests in the first quarter were made between 11 + 1 and 14 + 1 weeks pregnant patients who came to the Laboratorio del Centro Médico para Atención Fetal Especializada.

**Results:** In 17 months n=1020 pregnancies, 962 (94.3%) single, 55 (5.4%) doubles, and 3 (0.3%) triplets. Median maternal age of 33.8 years (16-52), 413 (40.5%) ≥ 35 years. 1080 foetuses with 1009 valid measurements of nuchal translucency (29.8% at external cabinets), 54% >p50; 7.3% >p95, and 1.6% > p99. Out of 1555 sera processed at the Laboratory (f-β-hCG and PAPP-A, Roche®), 641 (41.2%) were interpreted at external centres. In 914 sera the f-β-hCG MoM were p50 = 0.72, 3.2% >p95; for PAPP-A, p50 = 0.89, 9.0% <p5. There were 850 combined tests, and in 745 an additional marker was added; the IP ductus venosus median was 0.99 MoM. A risk ≥ 1 in 100 resulted in 50 foetuses (4.6%); 27 underwent invasive procedure at our Centre, 19 normal karyotypes, and 8 abnormal as: 3 trisomy 21 and 5 diverse aneuploidies.

**Conclusions:** The qualification requirements are fulfilled for nuchal translucency, ductus venosus, and the combined test; 1 out of 3 invasive procedures resulted an aneuploidy; the estimated false positive rate is 3.9%. The Laboratory will adjust the median values of the biochemical markers. A cohort study has begun.

**Key words (MeSH):** Prenatal Diagnosis, Prenatal Screening, Down Syndrome, Aneuploidy, Maternal Serum Screening Tests, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A, beta Subunit Human Chorionic Gonadotropin, Prenatal Ultrasonography, Nuchal Translucency Measurement, First Trimester Pregnancy, Mexico, maternal serum screening, first-trimester screening, trisomy 21, aneuploidies, nuchal translucency, serum PAPP-A, serum free β-hCG, free β-hCG, PAPP-A, combined screening, screening for trisomy 21.



## ANTECEDENTES

El 0.5% de los nacidos vivos tendrá una aneuploidía, la más frecuente es la trisomía 21 (síndrome de Down); todas son causa de muerte perinatal, muerte infantil, discapacidad e ingresos hospitalarios. La mayoría de estos casos nace sin diagnóstico prenatal. Entre los óbitos, la frecuencia de aneuploidías es mayor de 6 a 11% y entre los abortos llega a ser hasta de 50%,<sup>1</sup> diagnóstico que, si se realiza, generalmente es después de la pérdida del embarazo. Si bien existen opciones de tamiz y de diagnóstico prenatal, tradicionalmente se ofrecen con base en la edad materna mayor de 35 años, como el principal criterio, pero de acuerdo con las guías actuales es mejor práctica ofrecer las opciones de tamiz y diagnóstico prenatal a toda embarazada, independientemente de su edad y en el contexto del asesoramiento prenatal.<sup>2-4</sup>

Entre las opciones accesibles para tamiz prenatal de aneuploidías, la prueba combinada del primer trimestre ha demostrado mejor desempeño que los marcadores ecográficos o bioquímicos por separado.<sup>5-9</sup> Las tasas de detección y de falsos positivos de los marcadores por separado, así como de la prueba combinada del primer trimestre, ya están debidamente documentadas y son las esperadas, en la medida que al implementarse se cumplan los requisitos de idoneidad,<sup>9</sup> lo que puede evaluarse mediante el proceso de auditoría.

Los requisitos de idoneidad para la Fundación de Medicina Fetal de Londres (FMF, Reino Unido) son muy estrictos tanto para la medición de los marcadores ecográficos como de los bioquímicos. Los ecografistas no sólo deben cumplir con un proceso de certificación y actualización continua, sino de auditoría permanente de sus imágenes y de sus mediciones para cada marcador; sobra decir que los ecógrafos deben reunir ciertos requisitos de imagen. Los laboratorios

que ofrecen la determinación de los marcadores bioquímicos sólo deben hacerlo en plataformas cuyas metodologías lograron pasar diversos requisitos de calidad; por ejemplo, mantener un coeficiente de variación menor al 6% porque de no cumplirlo podría tener repercusión en las decisiones clínicas, como se ha demostrado con Immulite2000®(Siemens, Alemania).<sup>8,10</sup> Además, los laboratorios deben ser objeto de auditorías periódicas, ajustar las medianas para su población y mantener un programa de control de calidad interno, sin mencionar que es imprescindible cumplir con la normatividad nacional.

Nuestro Centro de Medicina Fetal identificó la necesidad de un laboratorio especializado en México que cumpliera los requisitos mencionados, y por ello se fundó como una empresa independiente que hoy día ofrece la determinación de estos y otros marcadores prenatales a diversos centros médicos y laboratorios de la República que comparten la visión de un tamizaje prenatal universal de calidad y accesible. Consideramos oportuno compartir esta experiencia.

El objetivo de esta investigación es describir: la auditoría al tamizaje del primer trimestre en un centro de medicina fetal y a su laboratorio especializado, con las guías internacionales de idoneidad recomendadas por la Fundación de Medicina Fetal de Londres (FMF, Reino Unido) y la distribución de los marcadores ecográficos y bioquímicos en población mexicana. Presentar el inicio de una cohorte para estudios en salud materno-fetal y perinatal.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo efectuado con el método de auditoría de los marcadores ecográficos y bioquímicos en embarazos a los que se realizaron pruebas de tamiz prenatal en el primer trimestre, entre las 11<sup>+1</sup> y 14<sup>+1</sup> semanas, de pacientes emba-

razadas que acudieron al Laboratorio del Centro Médico para Atención Fetal Especializada; el criterio de inclusión fue que se les hubiera tomado una muestra en el laboratorio o que se hubiera recibido su sangre o suero para ser procesados.

El método de auditoría consiste en obtener las estadísticas descriptivas de la población, de la distribución de los marcadores ecográficos y bioquímicos para compararlos con los valores de referencia. Para que la auditoría resulte satisfactoria la distribución de los marcadores debe encontrarse dentro de ciertos rangos esperados, que se calculan con base en las características demográficas de la población tamizada. Las tasas de detección y de falsos positivos también deben estar dentro de los intervalos de confianza esperados. Si el número de casos y el seguimiento aún no permiten el cálculo directo de estas tasas, se realizan proyecciones estadísticas que los sustituyan para ser auditables.

La base de datos se crea, simultáneamente, al momento de la prueba debido a que el mismo programa de cómputo la genera al introducir los datos de cada caso al momento del examen y de su interpretación. Se utiliza el programa de cómputo *astraia®*(Alemania) con licencia para el módulo completo de “embarazo” en el que se incluye el módulo del primer trimestre de la Fundación de Medicina Fetal de Londres (FMF). Para desbloquear el cálculo de riesgos se obtuvo una licencia XML proporcionada al especialista en Medicina Materno-Fetal después de pasar satisfactoriamente el proceso de certificación de la Fundación para todos los marcadores ecográficos (<http://fetalmedicine.org/the-11-13-weeks-scan>).

El flujo de trabajo para la captura de datos se da al momento de la atención y de manera prolectiva: la paciente embarazada llena un cuestionario de historia clínica; el médico corrobora la información durante el interrogatorio. Los datos

clínicos los capture una enfermera calificada y los verifica el médico. Los datos de las ecografías realizadas en el mismo Centro de Medicina Fetal se transfieren electrónicamente mediante DICOM en red desde el ecógrafo hasta la estación de trabajo que tiene acceso al programa de cómputo. Los datos de las ecografías externas se transcriben directamente en la interfaz del usuario por una enfermera y los corrobora el médico responsable de la interpretación. Las concentraciones de los marcadores bioquímicos se validan mediante el control de calidad interno y se transcriben a partir del reporte impreso en el equipo analítico del Laboratorio. Puesto que no existe interfaz digital entre ellos se corroboran por el médico responsable de la interpretación. Enseguida se procede al cálculo de riesgos y se genera el informe; la base de datos se audita internamente una vez al mes.

La extracción de sangre y separación del suero en el laboratorio se realiza siguiendo el protocolo interno para la obtención de muestras de calidad analítica, que también observan la normatividad nacional y la evidencia de la estabilidad del analito.<sup>11</sup> Los centros y laboratorios externos se capacitan para la obtención, mantenimiento y transporte de muestras de calidad analítica. Todas las muestras tomadas en centros y laboratorios externos son evaluadas enseguida que se reciben, se rechazan las que no cumplen con los criterios de calidad.

Los marcadores bioquímicos que se determinaron en suero mediante la metodología ultrasensible de electroquimioluminiscencia (ECLIA), aprobada por la FMF en un equipo Cobas e411 (Roche®, Suiza), fueron la fracción beta libre de gonadotrofina coriónica humana (f-β-hCG) y la proteína plasmática A del embarazo (PAPP-A), sus concentraciones se reportan en UI/L, y mUI/L, respectivamente; PAPP-A requiere la conversión a UI/L para poder introducirlo al programa de cómputo.



El periodo de auditoría se estableció a partir del primer día en que se procesaron las muestras de los sueros maternos, cuando el Laboratorio inició labores y hasta el día en que se hizo el corte para la auditoría.

En esta auditoría se incluyeron todos los embarazos registrados en el módulo del primer trimestre, que cuentan con alguna ecografía entre las 11<sup>+1</sup> y 14<sup>+1</sup> semanas, con fetos cuya longitud corona-cauda (LCC) estuviera entre 45 y 84 mm, siguiendo las guías de la FMF,<sup>12</sup> independientemente de la fecha de toma de la muestra. Los marcadores bioquímicos se incluyeron en el cálculo de riesgos si fueron tomados entre las 8<sup>+1</sup> y las 14<sup>+1</sup> semanas. Las semanas de gestación se establecieron por la longitud corona-cauda.<sup>13</sup> Si bien en la bibliografía se ha mencionado que la detección es ligeramente mayor cuando la prueba combinada se hace en 2 pasos o dos citas: una para la bioquímica en la semana 10 y otra para la translucencia nucal en la 12. Se consigue mejor apego y resulta menos costoso si la prueba combinada se ofrece como una revisión de rutina con dos exámenes (uno ecográfico y otro sanguíneo) en una sola cita.<sup>14</sup> En embarazos de alto orden fetal (3 ó más fetos) no se determinaron marcadores bioquímicos<sup>15</sup> ni en embarazos de saco evanescente con tejido embrionario o fetal medible concurrente con un feto vivo.<sup>16</sup> Sí se procesaron los marcadores bioquímicos en embarazos dobles monocorial y bicorial con ambos fetos vivos<sup>17-19</sup> o en embarazos de un saco evanescente sin tejido embrionario medible concurrente con un feto vivo.<sup>16</sup>

Las mediciones de translucencia nucal realizadas localmente en el Centro de Medicina Fetal siguieron los lineamientos de la FMF (<http://fetalmedicine.org/the-11-13-weeks-scan>) y se utilizó un ecógrafo digital de alta definición, marca General Electric modelo Voluson® 730 Expert (GE, EUA). El programa de cómputo incluye en su algoritmo el modelo mixto para la translucencia

nucal. Las mediciones de translucencia nucal de ecografistas sin certificado FMF o cuyas distribuciones conocidas no cumplieron los requisitos de idoneidad (v. *infra*)<sup>20</sup> no se incluyeron para el cálculo de riesgos (y por ende tampoco en la base de datos).<sup>21,22</sup>

La medición del segundo marcador ecográfico (ducto venoso, hueso nasal, y flujo tricúspide) se obtiene de primera intención en todos los exámenes realizados en el Centro de Medicina Fetal local y sólo fue reportado por algunos centros externos; sin embargo, su inclusión en el cálculo de riesgos se realizó siguiendo los lineamientos de la FMF:<sup>23-27</sup> sólo se agrega en los embarazos cuyo riesgo ajustado con translucencia y bioquímica resultase entre 1 en 50 y 1 en 1000, o bien que se haya encontrado anormal. El algoritmo del programa de cómputo empleado tiene inscrita esta secuencia de inclusión de marcadores, y límites truncos de las razones de verosimilitud para no incrementar o disminuir fuera del contexto clínico un resultado de riesgo.

La configuración de riesgos fetales en el programa de cómputo se estableció *a priori* de la siguiente forma: se calculó el riesgo al momento de la prueba, no al término y se utiliza un riesgo igual o mayor a 1 en 100 como punto de corte para ofrecer un procedimiento invasivo (biopsia corial o amniocentesis) para cariotipo fetal. La amniocentesis se prefiere en embarazos con 16 semanas o más y la biopsia corial en embarazos entre 11-15 semanas o mayores si no hay fusión de amnios-corion o si hay oligohidramnios. Todos los procedimientos invasivos se ofrecen por vía abdominal, las técnicas se documentarán aparte.

Con fines de auditoría y de acuerdo con la FMF, se considerarán los siguientes criterios para determinar si se cumple con los requisitos de idoneidad:

1. **Traslucencia nucal:** las mediciones deben tener una distribución similar en todas las poblaciones, independientemente de la etnia, por lo que es indicador de calidad del ecografista y no está sujeta a ajuste (a diferencia de los marcadores bioquímicos). El 50% de las mediciones debe estar por encima de la mediana ( $\pm 10\%$  de variación o  $\pm \text{IC } 95\%$  estimado para la población tamizada), la proporción de mediciones por encima del percentil 95 debe incluirlo en su IC 95%, lo mismo para la proporción de mediciones arriba del percentil 99.
2. **Marcadores bioquímicos:** el coeficiente de variación resultante de los controles internos del equipo debe encontrarse inferior a 6% para resultar acorde con lo establecido por el fabricante y congruente con su aprobación por la FMF. Las diferencias étnicas y geográficas para las medianas son conocidas y esperadas en cualquier marcador bioquímico prenatal, por lo que se anticipa la necesidad de un factor de ajuste para las medianas de cada marcador; sin embargo, no hay publicaciones al respecto para f- $\beta$ -hCG ni PAPP-A en población mexicana, se espera que esta cohorte sirva de base para ello. Se considerará que la desviación es menor si está dentro del 10% de la mediana esperada, no es imprescindible pero sí ideal aplicar el factor de ajuste resultante. Se considerará una desviación mayor si resulta entre 10 y 50%, es imprescindible la necesidad de un factor de ajuste. Para poder aplicar un factor de ajuste en las medianas bioquímicas se requiere un mínimo de 1000 muestras. Si la desviación es mayor al 50% se considerará desviación catastrófica y requerirá la evaluación total del proceso; para proporciones también se calcularán los intervalos de confianza de 95%. Por todo lo anterior, el control de calidad con fines de auditoría y ajuste será primordialmente la propia distribución de las concentraciones de cada marcador, en virtud de una distribución "gaussiana" después de la transformación logarítmica de los múltiplos de la mediana [ $\log_{10}(\text{MoM})$ ], se tendrá la confianza de que las diferencias son étnicas o geográficas y no de otro origen.
3. **Los marcadores ecográficos adicionales** (ducto venoso, hueso nasal y flujo tricúsipide): el índice de pulsatilidad del ducto venoso (IP-DV) es cuantitativo y, por ello, se prefiere la evaluación cualitativa de la onda-a reversa. Su distribución se evalúa de forma semejante a la translucencia nucal. La hipoplasia o ausencia del hueso nasal es cualitativa dicotómica y la presencia de reflujo tricúsipide es dicotómica sobre un punto de corte cuantitativo, por ello se describirá su proporción de presentación y su intervalo de confianza de 95%.
4. **Tasa de detección.** La tasa de detección de la translucencia y bioquímica debe ser superior a 80%, si el número de casos es escaso para su cálculo, el mismo módulo de auditoría del programa *astraia*® (Alemania) realiza la simulación e indica si se pasa o no el criterio. Como medida adicional, el mismo módulo estima un número esperado de aneuploidías con base en la distribución de edades maternas y sirve de guía en la descripción de los casos conocidos de aneuploidías.
5. **Tasa de falsos positivos.** Se considera satisfactoria si se encuentra entre 3-6%. Si el seguimiento no está aún completo, se toma como referencia la tasa total de pruebas positivas y se restan los casos con aneuploidía confirmada.

A partir de junio del 2013 se estableció un convenio con un laboratorio de referencia internacional que procesa las pruebas de ADN-fetal libre en sangre materna (NIFTY® de BGI, China) y es sólo a partir de esta fecha que se ha podido ofrecer. Ese laboratorio incluye en



su algoritmo la determinación de cigocidad y por ello puede ofrecerla a embarazos de feto único y a los dobles.<sup>28,29</sup> Se ofrece con base en la recomendación internacional que establece que las pruebas de ADN-fetal libre en sangre materna no sustituyen al cariotipo (prenatal o posnatal) sino que son un complemento opcional al tamizaje de aneuploidías y, en vez de ofrecerlo como de primera línea en el proceso de tamizaje de aneuploidías, se ofrece de acuerdo con el modelo “contingente”<sup>30,31</sup> en el que de primera línea se ofrece la prueba combinada del primer trimestre y, de acuerdo con el resultado, se estratifica a la población tamizada en tres grupos de riesgo. Sólo el grupo de riesgo “intermedio” se beneficia de una prueba de ADN-fetal libre en sangre materna como complemento a la prueba combinada (los puntos de corte cambiaron durante el primer año de implementación y los que presentamos, son los que ofrecemos a partir de julio 2014):

- 1. Prueba combinada de alto riesgo.** Los embarazos cuyo tamiz prenatal combinado resulta con un riesgo  $\geq 1$  en 10, de primera elección se les ofrece el procedimiento invasivo (biopsia corial o amniocentesis), considerando la prueba no-invasiva de ADN-fetal libre en sangre materna como segunda opción y en el entendido de que si ésta resulta “normal” (de bajo riesgo) se recomienda confirmar que el cariotipo sea normal al nacimiento (la sensibilidad sólo es de 99.0% para trisomía 21, 96.8% para trisomía 18 y 92.1% para trisomía 13)<sup>32</sup> si resulta “positiva” (de alto riesgo) requiere aún la confirmación del cariotipo prenatal o posnatal.
- 2. Prueba combinada de bajo riesgo.** Si el resultado del tamiz prenatal combinado es de un riesgo  $< 1$  en 2500 se desaconseja realizar la prueba de ADN-fetal libre en sangre materna porque su tasa de falsos positivos expondría a muchos fetos euploidos a

un procedimiento invasivo innecesario (las tasas de falsos positivos son de 0.08% para trisomía 21, 0.15% para trisomía 18 y 0.20% para trisomía 13).<sup>32</sup>

### 3. Prueba combinada de riesgo “intermedio”.

El grupo de fetos que más puede beneficiarse de una prueba de ADN-fetal libre en sangre materna es el de riesgo estimado por la prueba combinada entre 1 en 11 y 1 en 2500; se ofrece de la siguiente manera:

- a.** Si el riesgo estimado es entre 1 en 11 y 1 en 100, es una prueba opcional al procedimiento invasivo y en el entendido de que si ésta resulta “normal” (de bajo riesgo) se recomendará confirmar que el cariotipo sea normal al nacimiento. Si resulta “positiva” (de alto riesgo) requiere aún la confirmación del cariotipo prenatal o posnatal.
- b.** Si el riesgo estimado es entre 1 en 101 y 1 en 2500, se ofrece como una prueba adicional, opcional al tamizaje de aneuploidías.

El módulo del primer trimestre de la FMF también incluye un algoritmo para tamiz oportuno de preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y parto prematuro para prescribir profilaxis. Este cálculo de riesgos se informó en todas las pruebas que incluyeron la determinación de marcadores bioquímicos, su descripción se publicará en otro artículo.

A los embarazos no aptos para un procedimiento invasivo se les ofrece de rutina:

1. Ecografía fetal estructural entre las 20-22 semanas.
2. Ecografía del crecimiento y bienestar con determinación de los marcadores angio-génicos en suero (sFlt-1/PIGF) entre las 30-33 semanas.<sup>33</sup>

A los fetos con resultado de alto riesgo que resulten euploides por biopsia corial o amniocentesis, a los que declinaron el procedimiento invasivo pero se realizaron prueba de ADN-fetal libre en sangre materna y resultó "negativa" (de bajo riesgo) e incluso en los de alto riesgo pero que declinaron cualquiera de estas pruebas adicionales, se les ofrece seguimiento ecográfico y bioquímico prenatal, de acuerdo con los marcadores identificados como anormales:

- 1. Traslucencia nucal gruesa.** Ecografía estructural con ecocardiograma fetal avanzado entre las 14-16, entre las 20-22 y entre las 26-28 semanas; perfil TORCH y de Parvovirus B19 en serología materna; revisión neonatal y seguimiento pediátrico exhaustivo en el primer año de vida.
- 2. PAPP-A baja:** si el programa de cómputo indica la necesidad de profilaxis con dosis bajas de aspirina, se prescribe a partir de la semana 16 para continuarse hasta la 34. El seguimiento bioquímico es con los marcadores angiogénicos sFlt-1 y PIgf en suero materno, preferentemente entre las 20-24 y entre las 30-34 semanas, o bien en cualquier momento entre las 20 y 34 semanas.
- 3. Alta pulsatilidad del ducto venoso (IP-DV>p95):** ecocardiograma fetal avanzado entre las 14-16, entre las 20-22 y entre las 26-28 semanas, curva de crecimiento fetal entre las 26-36 semanas, con Doppler; Coombs indirecto, perfil TORCH y de Parvovirus B19 en serología materna; determinación de los marcadores angiogénicos sFlt-1 y PIgf en suero materno, preferentemente entre las 20-24 y entre las 30-34 semanas, o bien en cualquier momento entre las 20 y 34 semanas.
- 4. Hueso nasal ausente o hipoplásico:** ecografía fetal estructural entre las 18 y 23 semanas.
- 5. Flujo tricúspide anormal:** ecocardiograma fetal avanzado entre las 14-16, entre las 20-22 y entre las 26-28 semanas.

## RESULTADOS

Entre el 17 de enero de 2013 y el 15 de mayo de 2014 se examinaron 1020 embarazadas en su primer trimestre, con mediana de edad (percentil 50) de 33.8 años, se consideraron mujeres embarazadas a partir de los 16 años de edad hasta los 52 años, 413 (40.5%) de 35 años o más. La mujer de mayor edad con embarazo espontáneo fue de 47 años, todas las embarazadas mayores de esa edad lo consiguieron mediante donación de ovocitos.

En 99.0% de los casos la etnia materna resultó hispana, latina y europea, categorizadas de acuerdo con la FMF en el Cuadro 1.

El modo de concepción fue mediante reproducción asistida o inductores de la ovulación sin procedimiento en sólo 136 (13.3%) embarazadas, en la mayoría de los casos fue espontáneo (Cuadro 2).

En 587 (57.5%) embarazos, la ecografía se realizó entre las 11 y 12 semanas de gestación (Cuadro 3).

Cuadro 1. Etnia materna (n=1020)

| Etnia  | n   | %    |
|--|-----|------|
| <b>Caucásica</b> (Europea, Hispánica, Oriente Medio, África del Norte) | 907 | 88.9 |
| <b>Negra</b> (Africana, Caribeña, Afro-americana)                      | 1   | 0.1  |
| <b>Asiática</b> (Indio, Pakistání, Bangladeshi)                        | 1   | 0.1  |
| <b>Este Asiático-Oriental</b> (China, Coreana, Japonesa)               | 8   | 0.8  |
| Otra ( <b>Latina</b> )   | 103 | 10.1 |

Cuadro 2. Modo de concepción (n=1020)

| Concepción                 | n   | %    |
|----------------------------|-----|------|
| Espontánea                 | 884 | 86.7 |
| Reproducción asistida      | 117 | 11.5 |
| Inductores de la ovulación | 19  | 1.9  |

**Cuadro 3.** Edad de la gestación (n=1020)

| Semanas                            | n   | %     |
|------------------------------------|-----|-------|
| 11 <sup>+1</sup> -11 <sup>+6</sup> | 143 | 14.0% |
| 12-12 <sup>+6</sup>                | 444 | 43.5% |
| 13-13 <sup>+6</sup>                | 398 | 39.0% |
| 14-14 <sup>+1</sup>                | 35  | 3.4%  |

Se incluyeron 962 (94.3%) embarazos de feto único, 55 (5.4%) dobles y 3 (0.3%) triples; entre los 55 embarazos dobles se contaron 46 bicoriales y 9 monocoriales (proporción aproximada 4 a 1), entre los triples hubo un embarazo con un feto evanescente y por ello sólo se contaron 8 fetos de ellos para estudio; en total se evaluaron 1080 fetos.

De estos 1080 fetos sólo 1009 contaban con mediciones válidas de la translucencia nucal; la distribución global cumple con los criterios de calidad de la FMF: 54% (n=545) de las mediciones se ubicaron por encima del percentil 50. Si bien hay un número ligeramente mayor al esperado para las mediciones que se encontraron por encima del percentil 95 por 7.3% (n=74) sólo 1.6% (n=16) también las hubo por encima del percentil 99 (Cuadro 4); además, el sesgo se calculó en 0.05 mm, 1.21 desviación estandar y -0 tendencia.

Sólo 758 translucencias nucales se midieron en el Centro local de Medicina Fetal, las otras 322 (29.8%) se midieron en diversas clínicas externas. La distribución de la translucencia

**Cuadro 4.** Distribución de la translucencia nucal (n=1009 fetos)

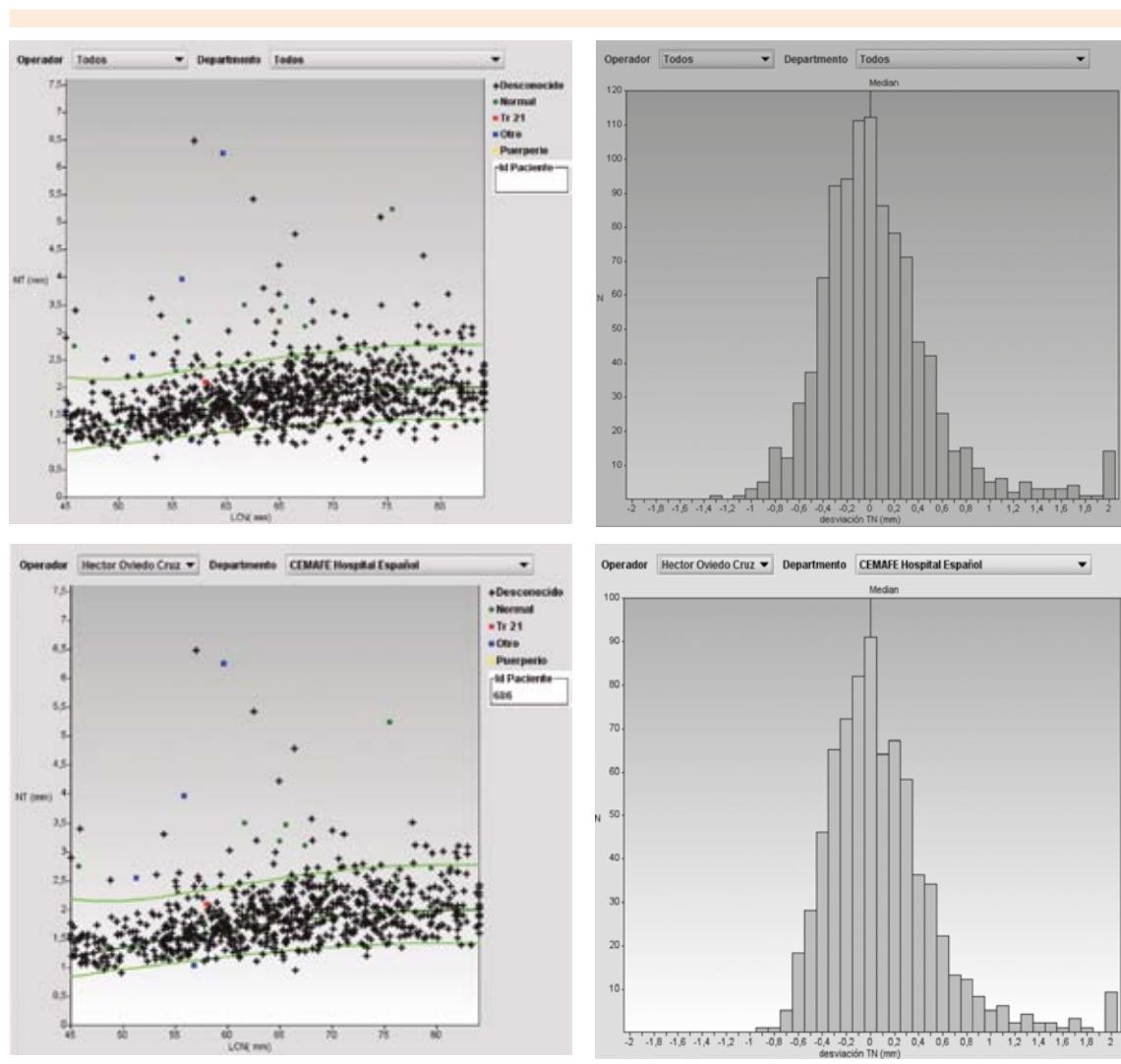
| Traslucencia nucal | >p50<br>(IC 95%)            | >p95<br>(IC 95%)         | >p99<br>(IC 95%)         |
|--------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Medidas (n=1009)   | <b>54.0%</b><br>(50.9-57.1) | <b>7.3%</b><br>(5.9-9.1) | <b>1.6%</b><br>(1.0-2.6) |
| Esperadas          | 50.0<br>(46.0-54.1)         | 5.0<br>(3.6-7.1)         | 1.0<br>(0.4-2.2)         |

nucal medida en el centro local no fue significativamente diferente a la distribución global (Figura 1).

En el Laboratorio se analizaron 1555 sueros para determinar las concentraciones de f-β-hCG y PAPP-A en el primer trimestre. Los coeficientes de variación del equipo resultaron para f-β-hCG entre 1.67 y 5.23% (<6%), con el valor medio en 3.36% y el 95% de las observaciones entre 1.79% y 5.05%. Los coeficientes de variación del equipo resultaron para PAPP-A entre 2.00% y 5.10% (menos de 6%), con el valor medio en 3.73% y el 95% de las observaciones entre 2.00% y 5.06%. No se dispone de los datos demográficos ni ecográficos de 641 (41.2%) muestras porque los sueros se enviaron al Laboratorio para determinar, exclusivamente, las concentraciones absolutas de cada marcador y se interpretaron en sus respectivos centros de referencia con programas de cómputo y licencias propios. En los otros 914 sueros sí se solicitó la interpretación y las distribuciones de los marcadores se describen en la Figura 2 y en el Cuadro 5, para f-β-hCG. La mediana de esta muestra poblacional está 27.8% por debajo de las medianas instaladas y sólo 3.2% tuvieron un valor mayor al centil 95; para PAPP-A la mediana de esta muestra poblacional resultó 10.7% más baja y con 9.0% de los valores menores al percentil 5.

La evaluación del hueso nasal, flujo tricúspide y ducto venoso se incluyó en 846, 840 y 726 fetos, respectivamente. La proporción de fetos con hueso nasal ausente o hipoplásico fue de 4.8%, la proporción de fetos con flujo tricúspide anormal (> 60 cm/s) fue de 3.9% (Cuadro 6).

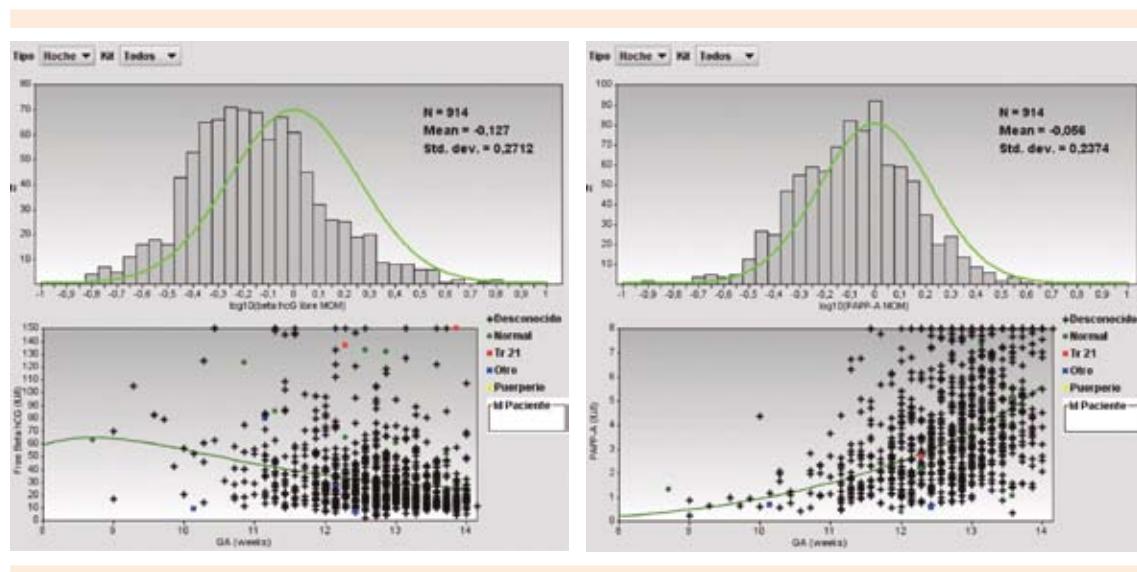
La pulsatilidad del ducto venoso se informó en límites de 0.4 y 4.6 con 90% de los valores entre 0.8 y 1.3 y la mediana en 1.0 de IP-DV, que corresponde con 0.99 MoM (Cuadro 7). La distribución se muestra en la Figura 3. En total, se



**Figura 1.** Distribución de la translucencia nucal global (n=1009) y local (n=758).

contaron 850 pruebas combinadas (translucencia nucal y bioquímica) y en 745 de ellos se agregó alguno de los marcadores adicionales (hueso nasal, ducto venoso o flujo tricúspide) para mejorar el desempeño de la prueba, de acuerdo con los lineamientos de la FMF. La distribución de estos marcadores ecográficos adicionales en este subgrupo no fue significativamente diferente a la descrita.

En 50 fetos (7%) se estimó un riesgo alto (mayor al punto de corte de 1 en 100); entre ellos 26 fueron sometidos a procedimiento invasivo en el centro local de Medicina Fetal, de los que 7 resultaron anormales y 19 normales. Además, entre los 1030 fetos de bajo riesgo, uno tuvo anomalías mayores en el segundo trimestre, por lo que se indicó una amniocentesis y se diagnosticó una trisomía 18 regular. En total, se



**Figura 2.** Distribución de los marcadores bioquímicos  $f\beta$ -hCG y PAPP-A (n=914).

**Cuadro 5.** Distribución de los marcadores bioquímicos  $f\beta$ -hCG y PAPP-A (n=914)

| Marcador            | p5   | Mediana<br>(IC 95%)        | p95  | Centil de inter-<br>rés* (IC 95%)  |
|---------------------|------|----------------------------|------|------------------------------------|
| $f\beta$ -hCG (MoM) | 0.28 | <b>0.72</b><br>(0.69-0.75) | 2.23 | <b>3.2% &gt; p95</b><br>(2.2-4.5%) |
| Esperado            | 0.38 | 1.00                       | 2.62 | 3.8 - 6.7%                         |
| PAPP-A (MoM)        | 0.38 | <b>0.89</b><br>(0.87-0.91) | 2.12 | <b>9.0% &lt; p5</b><br>(7.3-11.0%) |
| Esperado            | 0.43 | 1.00                       | 2.30 | 3.8 - 6.7%                         |

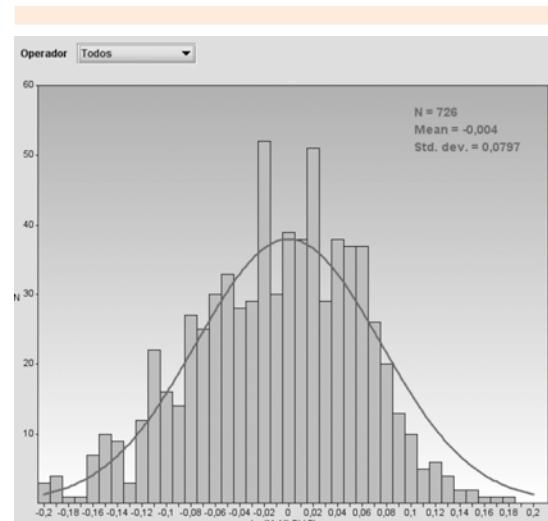
(\* ) Para trisomía 21 es de interés  $f\beta$ -hCG alta (>p95) y PAPP-A baja (<p5).

**Cuadro 6.** Proporción de marcadores adicionales anormales

| Marcador         | n   | Anormal | %    | IC95        |
|------------------|-----|---------|------|-------------|
| Hueso nasal      | 846 | 41      | 4.8% | (3.6 - 6.0) |
| Flujo tricúspide | 840 | 33      | 3.9% | (2.8 - 5.5) |

**Cuadro 7.** Distribución del índice de pulsatilidad del ducto venoso (IP-DV, n=726)

| Mín-max   | p5 - p95  | Mediana | MoM  |
|-----------|-----------|---------|------|
| 0.4 - 4.6 | 0.8 - 1.3 | 1.0     | 0.99 |



**Figura 3.** Índice de pulsatilidad del ducto venoso  $\log$  (MoM)IP-DV (n=726).

conocen 8 casos de aneuploidía, que se enlistan en el Cuadro 8, el orden en que aparecen es el consecutivo en su atención.

En los otros 23 embarazos con tamiz de alto riesgo hay dos con resultado de bajo riesgo por

**Cuadro 8.** Fetos con cariotipo anormal conocido (n=8).

| Edad | LCC (mm) | TN (mm) | f-β-hCG (MoM) | PAPP-A (MoM) | Anomalía mayor              | Riesgo del tamiz 11-13 | Cariotipo                          |
|------|----------|---------|---------------|--------------|-----------------------------|------------------------|------------------------------------|
| 39   | 45.0     | 1.5     | 1.812         | 0.424        | no                          | 1 : 26                 | mosaico con rearreglo del X        |
| 33   | 51.3     | 2.5     | 0.507         | 0.576        | onfalocele con hígado       | 1 : 45                 | translocación no balanceada del 18 |
| 29   | 65.0     | 3.2     | 1.009         | 0.519        | no                          | 1 : 4                  | trisomía 21                        |
| 40   | 55.9     | 4.0     | 0.601         | 0.542        | no                          | 1 : 5                  | 47XXY                              |
| 38   | 56.8     | 1.0     | 0.169         | 0.580        | no                          | 1 : 2070*              | trisomía 18                        |
| 37   | 80.9     | 7.9     | 5.896         | 0.552        | defecto AV septal e hidrops | 1 : 2                  | trisomía 21                        |
| 28   | 59.7     | 6.2     | 0.189         | 0.136        | no                          | 1 : 27                 | trisomía 18                        |
| 40   | 58.0     | 2.1     | 3.160         | 0.560        | no                          | 1 : 2                  | trisomía 21                        |

Léase "1 : 26" como "1 en 26".

(\*) Falso negativo del primer trimestre, se detectó en el segundo trimestre.

ADN-fetal libre en sangre materna (*v. infra*); por el momento se clasifican como falsos negativos y de los otros 21 su resultado se desconocía al momento de esta auditoría porque no se realizaron procedimientos invasivos en nuestro Centro o porque aún no había concluido la gestación.

Los embarazos que además del estudio de las 11-13 semanas se realizaron prueba de ADN-fetal libre en sangre materna fueron sólo 6 y se describen en el Cuadro 9, todos embarazos espontáneos y de feto único, sólo una embarazada menor de 35 años (29 años), 2 casos por tamiz de riesgo entre 1 en 11 y 1 en 100 para aneuploidías, ambos incluyeron flujo tricúspide anormal. Los otros 4 casos tuvieron un riesgo intermedio entre 1 en 101 y 1 en 2500; uno de ellos con

hueso nasal hipoplásico, otro tenía antecedentes de trisomía 21 previa (por ello se tomó la muestra antes de las 11-13 semanas) y en dos se aceptó como complemento al tamiz 11-13. Uno de los casos con tamiz de alto riesgo que incluyó en sus resultados la translucencia nucal engrosada (3.5 mm) y con cariotipo normal, resultó con hidrocefalia a los dos meses de vida posnatal.

## DISCUSIÓN

Esta investigación no sólo muestra una auditoría exhaustiva del primer trimestre, sino que comparte una manera eficiente de implementar en nuestro medio un programa completo para tamiz y diagnóstico prenatal de aneuploidías en el primer trimestre, de la teoría a la práctica,

**Cuadro 9.** Pruebas de ADN-fetal libre en sangre materna (n=6).

| Edad | 47+21 previo | LCC (mm) | TN (mm) | bhCG (MoM) | PAPP-A (MoM) | Marcador anormal | Riesgo del tamiz 11-13 | Gestación al test | ADN-Fetal libre |
|------|--------------|----------|---------|------------|--------------|------------------|------------------------|-------------------|-----------------|
| 46   | no           | 69.1     | 1.80    | 2.301      | 2.090        | FT anormal       | 1 : 29                 | 14+ <sup>2</sup>  | Bajo riesgo     |
| 35   | no           | 53.1     | 1.15    | 0.859      | 1.124        | HN hipoplásico   | 1 : 2003               | 17+ <sup>0</sup>  | Bajo riesgo     |
| 29   | no           | 68.2     | 2.17    | 1.954      | 0.97         | FT anormal       | 1 : 60                 | 14+ <sup>1</sup>  | Bajo riesgo     |
| 42   | no           | 83.3     | 1.39    | 0.794      | 1.265        | -                | 1 : 759                | 12+ <sup>3</sup>  | Bajo riesgo     |
| 40   | no           | 60.2     | 1.60    | 1.086      | 0.837        | -                | 1 : 1260               | 17+ <sup>0</sup>  | Bajo riesgo     |
| 39   | sí           | 61.4     | 1.90    | 0.496      | 0.936        | -                | 1 : 1129               | 9+ <sup>5</sup>   | Bajo riesgo     |

Léase "1 : 29" como "1 en 29".



tal como lo recomienda la FMF, sin merma por adecuarlo al contexto local. Se presenta como el inicio de una cohorte para estudios biofísicos, ecográficos, bioquímicos y genéticos de salud materna, fetal y perinatal.

En el proceso de certificación el primer nivel de competencia en la medición de la translucencia nucal se consigue después del adiestramiento y demostración de 3 a 10 imágenes que cumplan al menos con 85% de los criterios de idoneidad. El siguiente nivel de competencia se consigue demostrando que la distribución de las mediciones que se realizan en la práctica diaria también cumple los criterios estadísticos de idoneidad, sin sesgos, tal como resulta esta auditoría, con 54% de mediciones de translucencia nucal por encima de la mediana, dentro del  $\pm 10\%$  y del IC 95% esperado. La proporción de translucencia nucal engrosada por encima del percentil 95 resultó ligeramente mayor a la esperada (7.3% cuando el límite superior del IC 95% esperado fue 7.1%), la proporción de translucencia nucal por encima del percentil 99 resulta dentro del IC 95% esperado; aún no se realiza el análisis pero se sospecha que ese número mayor de translucencia nucal entre los percentiles p95 y p99 pueda deberse a los casos que ingresaron al estudio del primer trimestre no por tamiz, sino por referencia debido a una translucencia nucal engrosada.

Los primeros requisitos de idoneidad para un laboratorio que procese marcadores bioquímicos del primer trimestre son: adquirir la tecnología validada, la infraestructura normativa y un programa de cómputo con algoritmos óptimos (el algoritmo de la FMF incluye el modelo mixto de la translucencia nucal<sup>20</sup> y del IP-DV,<sup>23</sup> que mejora el desempeño del tamizaje), todo ello se ha implementado en nuestro Laboratorio especializado. El segundo requisito es sólo aceptar mediciones ecográficas válidas, lo que se demostró en la auditoría. El siguiente requisito

es mantener un programa de control de calidad interno, vigilancia periódica de las medianas de los marcadores bioquímicos y realizar los ajustes indicados por los lineamientos (*v. supra*).

Puesto que este ha sido el arranque del Laboratorio, es el primero en implementar esta plataforma en México y no hay medianas publicadas para nuestra población. Se siguió la recomendación de la FMF de emplear las medianas instaladas y evaluar el factor de ajuste. En esta auditoría se observa una desviación mayor (entre el 10 y 50%) en ambos marcadores con ambas distribuciones de tipo "gaussiana" después de la transformación logarítmica de los múltiplos de la mediana [ $\log_{10}(\text{MoM})$ ] de cada marcador (Figura 2). Esto sugiere que será necesario aplicar un factor de ajuste entre 0.69 y 0.75 para la mediana de f-β-hCG y entre 0.87 y 0.91 para la de PAPP-A (Cuadro 5). Los ajustes en las medianas se realizarán hasta reunir, al menos, 1000 muestras requeridas por los lineamientos de la FMF y se comunicará pertinentemente.

Al momento de esta auditoría aún no es posible calcular una tasa de detección, no sólo porque el seguimiento de los embarazos aún está en curso, sino porque el número de aneuploidías todavía no es suficiente para ese análisis (se requieren entre 30 y 50 para cada aneuploidía), lo que esperamos conseguir al tamizar mayor número de embarazos. En este caso se procede a realizar la simulación que ofrece el mismo programa de cómputo, que resulta en una tasa de detección simulada para los marcadores bioquímicos con la translucencia (translucencia nucal y bioquímica) de 85%, que es satisfactorio para el requerimiento de la FMF. Esto parece indicar que la falta de ajuste en las medianas de los marcadores bioquímicos no afectó de manera importante el desempeño de nuestro tamizaje y que el ajuste que se realizará optimizará nuestro desempeño.

El trabajar con una mediana mayor para f-β-hCG implica menor detección de fetos con trisomía 21 (con menos falsos positivos), mientras que lo mismo para PAPP-A implica lo contrario. En la mayor detección de fetos con trisomía 21 (con más falsos positivos) existe una posibilidad de que estos efectos se hayan anulado entre sí en grado suficiente como para no afectar de manera significativa el desempeño de la prueba; sin embargo, la desviación de las medianas es en el mismo sentido pero en diferente magnitud y debido a que es el “distanciamiento” entre la elevación de f-β-hCG y la disminución de PAPP-A lo que permite detectar al feto con trisomía 21 (por los coeficientes de correlación entre ambos marcadores para fetos euploides y trisómicos incluidos en el algoritmo), creemos que la tasa de detección será mejor una vez que se realice el ajuste.

Entre los 8 casos de aneuploidías conocidas, 7 sí se detectaron por el tamizaje del primer trimestre, una proporción de 0.88 (IC 95% 0.53-0.97). El caso no detectado no parece haber sido por falta de ajuste a las medianas bioquímicas (Cuadro 8) y para corroborarlo se realizó una simulación que corrigió sus MoM con el ajuste estimado (Cuadro 5). Se obtuvo prácticamente el mismo resultado de bajo riesgo para aneuploidías, incluso con esta simulación f-β-hCG sigue baja y no se modificó el reporte de alto riesgo para restricción del crecimiento intrauterino.

En el caso de trisomía 18 regular tampoco hubo marcador ecográfico alguno del primer trimestre y de acuerdo con la bibliografía también es explicable porque 30% de los fetos con trisomía 18 tendrán una traslucencia nucal similar a la de fetos euploides,<sup>20</sup> 47.2% tendrán el hueso nasal normal<sup>25</sup> y 66.7% el flujo tricúspide normal.<sup>26</sup> Por resultar su prueba combinada en el grupo “intermedio-a” de 1:100 y 1:2500 tal vez pudo haberse beneficiado del complemento con una prueba de ADN-fetal libre en sangre materna,

pero como la declinaron, no lo podremos saber. La bibliografía reporta que en 1-5% de las muestras no se logra extraer suficiente fracción de ADN-fetal y por ello no hay resultado,<sup>30</sup> además, en 3.2% de los fetos con trisomía 18 la prueba podría no detectarlos.<sup>32</sup> El costo de la prueba aún no la hace suficientemente accesible como para complementar todos los resultados “intermedios” de nuestra prueba combinada (sólo en 6 de esta auditoría), en nuestro Centro y Laboratorio, equivale a 5-6 veces el costo de la prueba combinada.

Siguiendo nuestras recomendaciones (*v. supra*), este caso acudió al estudio estructural del segundo trimestre en el que se detectaron diversas anomalías mayores que generaron la indicación del procedimiento invasivo que lo diagnosticó finalmente (el caso se describirá con detalle en otra publicación). Esto se explica porque la trisomía 18 tiene mayores posibilidades de detectarse conforme avanza la edad de la gestación porque sólo 83% de estos fetos tiene manifestaciones ecográficas entre las 14-24 semanas versus 100% entre las 24-40 semanas,<sup>34</sup> a diferencia de los fetos con trisomía 21, que a más semanas de gestación, menor posibilidad de detección por marcadores ecográficos; 90% es entre las 11-13 semanas para disminuir a 75% entre las 16-23 semanas.<sup>35</sup> Este caso en particular ilustra una utilidad, sin mencionar otras, de ofrecer el estudio estructural del segundo trimestre, además del tamiz prenatal combinado del primer trimestre.

Aún hay otros 23 embarazos con resultado de alto riesgo para aneuploidía, cuyo cariotipo sigue sin conocerse y están en seguimiento también los otros 1030 fetos que no fueron idóneos para este procedimiento invasivo. El programa de cómputo estima, con base en la distribución de esta población tamizada, que habrá 5 fetos con trisomía 21 y aproximadamente otros 5 con otras aneuploidías; si efectivamente hay más de los conocidos y si se clasificaron entre los 23 de



alto riesgo o entre los otros 1030, se sabrá con el seguimiento de la cohorte.

Al momento tampoco podemos calcular la tasa actual de falsos positivos, pero asumiendo el peor escenario en el que los 23 embarazos de alto riesgo con cariotipo desconocido resulten normales, la tasa de falsos positivos así estimada sería de 3.9% (IC 95% 2.9-5.2); aunque es posible que esté sobreestimada, está dentro del 3-6% satisfactorio para la auditoría de la FMF. Por añadidura, obsérvese que sólo se han puncionado aproximadamente 2 a 3 fetos euploides por cada feto aneuploide detectado. Esta proporción sugiere que la prueba que ofrecemos como tamiz prenatal de aneuploidías del primer trimestre es un método más aceptable para la selección de pacientes aptas para procedimiento invasivo de lo que se ha publicado en nuestro medio<sup>36-38</sup> de hasta 22 a 43 procedimientos invasivos en fetos euploides por aneuploidía detectada; no sólo es la tasa de detección, sino la proporción de procedimientos invasivos innecesarios en fetos euploides un mejor indicador de idoneidad para una prueba de tamiz prenatal.

Se realizó una simulación tomando como base esta muestra poblacional y las tasas de detección conocidas<sup>9,35</sup> de los otros métodos para seleccionar los embarazos idóneos para procedimiento invasivo: por edad materna de 35 años o más en estas 1020 embarazadas sólo se hubieran detectado 5 de las 8 aneuploidías (porque se conocen en esta población al menos 3 fetos aneuploides en menores de 35 años), requiriéndose 413 procedimientos invasivos; es decir, se hubieran tenido que puncionar aproximadamente 82 fetos euploides por cada feto aneuploide detectado, número mayor a lo publicado<sup>36</sup> porque esta cohorte incluye muchas embarazadas de 35 años y mayores. Por cuádruple marcador habría que esperar hasta las 15-20 semanas para realizarlo en 1017 embarazadas (se excluyen los triples),

de los 5 fetos trisómicos esperados sólo 4 se detectarían por este método, habríamos tenido que hacer 51 amniocentesis innecesarias; es decir, 13 fetos euploides puncionados por cada feto aneuploide detectado. Por ecografía estructural de las 16-23 semanas, de las 10 aneuploidías esperadas, sólo 7 u 8 serían detectadas, se requerirían 151 amniocentesis innecesarias, es decir 22 fetos euploides puncionados por feto aneuploide detectado. Esta simulación también sugiere que la prueba que ofrecemos como tamiz prenatal de aneuploidías del primer trimestre es un método más aceptable para la selección de aptos para procedimiento invasivo de lo que se ha venido ofreciendo en nuestro medio.

La mayoría de las embarazadas de 35 años y mayores de esta población no requirieron un procedimiento invasivo, 3 de 8 casos con aneuploidías fueron en mujeres menores de 35 años, lo que es congruente con la política de ofrecer el tamiz prenatal a toda embarazada, independientemente de la edad materna, dejando a ella la opción de aceptar o declinar la prueba si está debidamente informada. La edad materna se considera para dar un riesgo basal, que se ajusta con base en la combinación de los marcadores ecográficos de cada feto y bioquímicos del embarazo.

La traslucencia nucal era normal en 3 de los 8 fetos aneuploides conocidos y sólo en 2 de los 8 había anomalías estructurales mayores en el primer trimestre. Por ello, para ofrecer un tamiz prenatal de aneuploidías se recomienda realizar la prueba combinada y no sus elementos por separado.<sup>3</sup>

Las proporciones de hueso nasal y flujo tricúspide anormales son mayores a lo descrito para otras poblaciones (0.5-2.6% y 0.9%, respectivamente);<sup>24-26</sup> sin embargo, en esta auditoría sólo se están reportando de manera selectiva y no en todos los casos; lo anterior pudo haber

ocasionado un sesgo de reporte y, por ello, el Cuadro 6 no debe tomarse como referencia para la población mexicana. Se realizará próximamente una evaluación no selectiva de estos marcadores en esta cohorte, para describir una frecuencia más representativa de la población mexicana, lo que permitirá validar su inclusión en el cálculo de riesgos. Por el momento, si se requiere agregar el segundo marcador ecográfico adicional a la translucencia y bioquímica, recomendamos que se prefiera el IP-DV cuando se pueda medir satisfactoriamente, no sólo por ser cuantitativo, sino porque la distribución observada se ajusta bien a las curvas instaladas sin requerir factor de corrección, como en el caso de la etnia afro-caribeña,<sup>23</sup> además de ser un indicador de cardiopatías congénitas y de diversos riesgos perinatales en la prueba combinada.<sup>39,40</sup>

## CONCLUSIONES

En México es factible implementar un programa de tamiz prenatal de aneuploidías que cumpla los requerimientos internacionales, sin merma en ello por adecuarlo al contexto nacional.

Nuestro Centro de Medicina Fetal cumple los requisitos de idoneidad para los marcadores ecográficos y bioquímicos del primer trimestre establecidos por la FMF, de tal suerte, la prueba combinada que realizamos tiene el desempeño esperado internacionalmente y los médicos la pueden ofrecer como tamiz prenatal de aneuploidías, independientemente de la edad materna. Hemos detectado casos de aneuploidías en mujeres con edades menores a 35 años y hemos evitado un procedimiento invasivo en la mayoría de las embarazadas mayores de 35 años. Puede tenerse la confianza de que los casos para procedimiento invasivo están bien seleccionados porque sólo ha sido necesario puncionar a aproximadamente 2 o 3 embarazos de fetos euploides por cada feto aneuploide detectado.

Nuestro laboratorio especializado cumple con los requisitos de idoneidad para la determinación de los marcadores bioquímicos del primer trimestre establecidos por la FMF y puede ofrecer el servicio de determinación de estos marcadores, con o sin interpretación, a otros centros y laboratorios de referencia de la República Mexicana, con la confianza de obtener el desempeño esperado. En breve obtendremos el número mínimo requerido de muestras para evaluar el factor de ajuste que se les aplicará a las medianas de los marcadores bioquímicos. Con base en esta muestra de población mexicana, estimamos que el ajuste se encontrará entre 0.69 y 0.75 para f-β-hCG y entre 0.87-0.91 para PAPP-A; lo anterior optimizará nuestro programa de tamiz prenatal. Los centros que utilicen su propio programa de cómputo y licencia de la FMF podrán contactarnos para la actualización de las medianas.

Es muy llamativa la desviación en la mediana para f-β-hCG, en caso de corroborarse, podrá ser motivo de estudio.

Se expone el inicio de una cohorte para estudios de la salud materno-fetal y perinatal.

## Agradecimientos

Al Prof. Kypros Nicolaides (*The Fetal Medicine Foundation*, Londres, Reino Unido) y a Ronald Denk (*astraia® software Gmbh*, Múnich, Alemania) por su ayuda en el proceso de auditoría y para el ajuste de medianas. A la Dra. Erika Ruth Carrasco-Blancas (Medicina Materno-Fetal, Hospital Español), por su colaboración como revisor externo.

## REFERENCIAS

1. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 110:1459-67.



2. Diagnóstico prenatal del síndrome Down: Secretaría de Salud, 2011.
3. Mayen-Molina DG, Baez Reyes M del R, Grether Gonzalez P, et al. Genetic counseling in perinatal field. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77: S1-25.
4. Grether Gonzalez P, Aguinaga Rios M. Prenatal genetic screening: biochemical markers of the first and second quarter. *Ginecol Obstet Mex* 2009; 77: S27-46.
5. Brizot ML, Snijders RJ, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1994; 84:918-22.
6. Brizot ML, Snijders RJ, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1995;102:127-32.
7. Noble PL, Abraha HD, Snijders RJ, Sherwood R, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomy 21 in the first trimester of pregnancy: maternal serum free beta-hCG and fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1995; 6:390-5.
8. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1999;13:231-7.
9. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenatal diagnosis* 2011;31:7-15.
10. Spencer K. First trimester maternal serum screening for Down's syndrome: an evaluation of the DPC Immulite 2000 free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A assays. *Annals of Clinical Biochemistry* 2005; 42(Pt 1): 30-40.
11. Cruz J, Cruz G, Minekawa R, Maiz N, Nicolaides KH. Effect of temperature on free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A concentration. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010;36:141-6.
12. Kagan KO, Hoopmann M, Baker A, Huebner M, Abele H, Wright D. Impact of bias in crown-rump length measurement at first-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2012; 40(2): 135-9.
13. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1975; 82(9): 702-10.
14. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2008; 31(6): 618-24.
15. Sepulveda W, Wong AE, Casasbuenas A. Nuchal translucency and nasal bone in first-trimester ultrasound screening for aneuploidy in multiple pregnancies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009; 33(2): 152-6.
16. Spencer K, Staboulidou I, Nicolaides KH. First trimester aneuploidy screening in the presence of a vanishing twin: implications for maternal serum markers. *Prenatal diagnosis* 2010; 30(3): 235-40.
17. Bersinger NA, Noble P, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum PAPP-A, SP1 and M-CSF levels in normal and trisomic twin pregnancies. *Prenatal diagnosis* 2003; 23(2): 157-62.
18. Spencer K, Kagan KO, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers. *Prenatal diagnosis* 2008; 28(1): 49-52.
19. Madsen HN, Ball S, Wright D, et al. A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2011; 37(1): 38-47.
20. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2008; 31(4): 376-83.
21. Kagan KO, Wright D, Etchegaray A, Zhou Y, Nicolaides KH. Effect of deviation of nuchal translucency measurements on the performance of screening for trisomy 21. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009; 33(6): 657-64.
22. Abele H, Wagner N, Hoopmann M, Grischke EM, Wallwieder D, Kagan KO. Effect of deviation from the mid-sagittal plane on the measurement of fetal nuchal translucency. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010; 35(5): 525-9.
23. Maiz N, Wright D, Ferreira AF, Syngelaki A, Nicolaides KH. A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation. *Fetal diagnosis and therapy* 2012; 31(4): 221-9.
24. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *American journal of obstetrics and gynecology* 2006; 195(1): 109-14.
25. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009; 33(3): 259-64.

26. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009; **33**(1): 18-22.
27. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-oriented two-stage first-trimester screening. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2005; **25**(3): 221-6.
28. Dan S, Wang W, Ren J, et al. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenatal diagnosis* 2012; **32**(13): 1225-32.
29. Lau TK, Jiang F, Chan MK, Zhang H, Lo PS, Wang W. Non-invasive prenatal screening of fetal Down syndrome by maternal plasma DNA sequencing in twin pregnancies. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2013; **26**(4): 434-7.
30. Gratacós E, Nicolaides K. Clinical Perspective of Cell-Free DNA Testing for Fetal Aneuploidies. *Fetal diagnosis and therapy* 2014; **35**(3): 151-5.
31. Syngelaki A, Pergament E, Homfray T, Akolekar R, Nicolaides KH. Replacing the Combined Test by Cell-Free DNA Testing in Screening for Trisomies 21, 18 and 13: Impact on the Diagnosis of Other Chromosomal Abnormalities. *Fetal diagnosis and therapy* 2014; **35**(3): 174-84.
32. Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, Bregant B, Nicolaides KH. Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening for Aneuploidies: Meta-Analysis. *Fetal diagnosis and therapy* 2014; **35**(3): 156-73.
33. Garcia-Tizon Larroca S, Tayyar A, Poon LC, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers at 30-33 weeks' gestation. *Fetal diagnosis and therapy* 2014; **36**(1): 9-17.
34. Nyberg DA, Kramer D, Resta RG, et al. Prenatal sonographic findings of trisomy 18: review of 47 cases. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 1993; **12**(2): 103-13.
35. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2003; **21**(4): 313-21.
36. Garza Fernandez L, Cabra Zurita R, Grether P, Garcia Leon F, Kably Ambe A. [Analytic study of amniocentesis in prenatal genetic diagnosis. Transversal study of cases]. *Ginecol Obstet Mex* 1998;66: 237-41.
37. Cerrillo Hinojosa M, Yerena de Vega MC, Gonzalez Panzzi ME, Godoy H, Galicia J, Gutierrez Najar A. Genetic amniocentesis in high-risk populations. Experience in 3081 cases. *Ginecol Obstet Mex* 2009; **77**:173-82.
38. Grether-Gonzalez P, Camara-Polanco V, Ulloa-Aviles V, et al. Prenatal diagnosis by amniocentesis. Clinical and cytogenetic experience in 1,500 cases. *Ginecol Obstet Mex* 2010; **78**:493-503.
39. Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1999; **14**:307-10.
40. Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaides KH. Screening for adverse pregnancy outcome by ductus venosus Doppler at 11-13+6 weeks of gestation. *Obstetrics and Gynecology* 2008; **112**:598-605.