

Anna Gonc  <sup>a</sup>  
Antoni Borrell<sup>a</sup>  
Elena Casals<sup>b</sup>  
Florença Steinvarcel<sup>a</sup>  
Agustí Ser  s<sup>c</sup>  
Vicenç Cararach<sup>a</sup>  
Eduard Gratac  s<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departament de Medicina Maternofetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia. Hospital Clínic. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Departament de Bioquímica. Centre de Diagnòstic Biomèdic. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Servei de Gen  tica. Centre de Diagnòstic Biomèdic. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

#### Correspondencia:

Dra. A. Gonc  .  
Departament de Medicina Maternofetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia.  
Sabino de Arana, 1 08028 Barcelona. España  
Correo electrónico: agonce@clinic.ub.es

Fecha de recepción: 14/4/2008.

Aceptado para su publicación: 5/6/2008.

## Cribado de aneuploidía en gestación gemelar: resultados de la aplicación del test combinado

*Trisomy 21 screening in twin pregnancies: results of the application of the combined test*

### RESUMEN

**Objetivo:** Descripción de la efectividad del test combinado en gestaciones gemelares. Descripción del valor de los marcadores bioquímicos y de la medición de la translucencia nuchal (TN) en gestaciones con fetos euploides y en gestaciones con algún feto afectado. Comparación de los marcadores en función de la corionicidad y del tipo de fecundación, espontánea o asistida.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 161 gestaciones gemelares. La determinación bioquímica (fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana [f  -hCG] y proteína plasmática A asociada al embarazo [PAPP-A]) se realizó entre las 8 y las 12 semanas y la medición de la TN entre las 11 y las 14 semanas. Con la aplicación del test combinado se calculó el riesgo de trisomía 21 para cada feto. En gestaciones monocoriales se calculó un único riesgo con la TN mayor. Se recomendó un procedimiento invasivo cuando el riesgo era  $\geq 1/250$  en uno o ambos fetos.

**Resultados:** El test combinado mostró una sensibilidad del 100% para la detección de trisomía 21 (3 gestaciones y 4 fetos) para una tasa de falsos positivos del 6,4% de las gestaciones y 3,5% de los fetos. La mediana de la f  -hCG fue 1,72 MoM, la PAPP-A 2,01 MoM y la TN 1,05 MoM. En las gestaciones monocoriales la mediana de la f  -hCG y de la PAPP-A fue significativamente menor que en las gestaciones dicoriales y la PAPP-A fue significativamente menor en las gestaciones procedentes de reproducción asistida. No se observaron diferencias en la medición de la TN en función de la corionicidad ni del tipo de fecundación.

**Conclusiones:** El test combinado en la gestación gemelar muestra una sensibilidad y una especificidad elevadas. Se observan algunas diferencias en el valor de los marcadores bioquímicos en función de la corionicidad y del antecedente de reproducción asistida, pero estas diferencias deberían confirmarse con un número mayor de casos.

## 578 PALABRAS CLAVE

Gestación gemelar. Test combinado. Cribado de síndrome de Down.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the effectiveness of the Combined Test for trisomy 21 screening in twin pregnancies. To assess the performance of biochemical markers and nuchal translucency (NT) measurement in pregnancies with euploid fetuses and in twin pregnancies with one or two affected fetuses. To compare the value of markers according to chorionicity and the mode of conception.

**Material and methods:** Retrospective study including 161 twin pregnancies. Maternal serum  $\beta$ -hCG and PAPP-A were determined at 8 to 12 weeks and fetal NT was measured at 11 to 14 weeks. The individual risk of trisomy 21 was calculated in each fetus using the Combined Test. In monochorionic pregnancies, the single risk for the pregnancy was obtained with the largest NT. An invasive diagnostic procedure was offered when the risk was 1:250 or more in one or both of the fetuses.

**Results:** All trisomy 21 pregnancies were identified (three pregnancies and four fetuses) by the combined test for a false-positive rate of 6.4% of pregnancies and 3.5% of fetuses. The median  $\beta$ -hCG level, expressed in MoM, was 1.72 and the median PAPP-A level was 2.01. The median NT was 1.05 MoM. Both  $\beta$ -hCG and PAPP-A levels were significantly decreased in monochorionic pregnancies and PAPP-A was significantly decreased in pregnancies resulting from assisted reproduction. No significant differences were observed in NT measurement between monochorionic and dichorionic fetuses or between those conceived naturally or by assisted reproduction.

**Conclusions:** The combined test shows high sensitivity and specificity in screening for trisomy

21 in twin pregnancies. The differences obtained in the biochemical markers according to chorionicity or the mode of conception require confirmation in further studies with a larger number of cases.

### KEY WORDS

Twin pregnancy. Combined Test. Down syndrome screening.

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha asistido a un incremento importante de las gestaciones multifetales debido al incremento de la edad materna, que condiciona un mayor número de gestaciones dicigotas y, en mayor medida, a la difusión de las técnicas de reproducción asistida. La incidencia de gestaciones múltiples en el año 2000 en Cataluña fue de alrededor del 4% y, por tanto, aproximadamente 4 veces superior a lo esperado. El riesgo de aneuploidía se encuentra incrementado en las gestaciones múltiples<sup>1</sup>, pero los procedimientos invasivos necesarios para obtener el diagnóstico citogenético comportan un mayor riesgo de pérdidas fetales<sup>2</sup>. Es, por tanto, especialmente importante que las pruebas de cribado sean lo más sensibles y específicas posible en este tipo de gestaciones.

Los marcadores bioquímicos del segundo trimestre asociados a la edad materna permiten el cálculo de un seudorriesgo para la gestación que alberga dos fetos, pero tienen una validez limitada ya que obtienen una sensibilidad inferior al 50% para la detección de trisomía 21 y no identifican al feto afectado<sup>3,4</sup>.

La medición de la translucencia nuchal (TN) a las 11-13<sup>6</sup> semanas asociada a la edad materna tiene la ventaja de permitir el cálculo de un riesgo individual para cada feto y la identificación del feto afectado. En la gestación múltiple muestra una sensibilidad del 75-80%, similar a la que se obtiene en un feto único pero con un ligero incremento de falsos positivos<sup>6</sup>.

La distribución de los marcadores bioquímicos del primer trimestre (fracción beta libre de la gonadotropina coriónica [ $\beta$ -hCG] y proteína plasmática A

asociada al embarazo [PAPP-A]) en la gestación gemelar se ha reportado en diversas series<sup>5,7</sup> y no ha mostrado diferencias significativas entre gestaciones espontáneas y las procedentes de reproducción asistida<sup>8</sup> ni respecto a la corionicidad<sup>9</sup>. La aplicación del test combinado en gestación gemelar no parece mejorar la sensibilidad del cribado ecográfico pero existen pocas series en la literatura científica con fetos afectados<sup>10</sup>. No obstante, añadir la bioquímica del primer trimestre parece disminuir los falsos positivos<sup>11</sup> de la medición de la TN y, por tanto, la necesidad de realizar un procedimiento invasivo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio incluye a todas las pacientes con una gestación gemelar atendidas en el Hospital Clínic de Barcelona desde el inicio de la gestación y también a pacientes referidas a la unidad de diagnóstico prenatal durante el primer trimestre para el cribado de aneuploidía desde septiembre del 2001 hasta abril del 2005. Hasta mayo de 2003, el test combinado en la gestación gemelar no se utilizaba en la práctica clínica y el riesgo de aneuploidía se calculaba a efectos asistenciales únicamente mediante la medición de la TN. Tras comparar el resultado de los primeros 70 casos en un estudio de no intervención y observar que el test combinado reducía el número de falsos positivos<sup>11</sup>, pasó a ser el cribado de elección también en la gestación gemelar en nuestro centro.

En todos los casos, entre las 8 y las 12 semanas se obtuvo sangre materna para la determinación de fβ-hCG y PAPP-A (Delfia, PerkinElmer) y la ecografía se realizó entre las 11 y las 14 semanas. Durante la exploración se comprobó la viabilidad de los fetos, se midió la longitud cráneo-caudal (CRL) y la TN de cada feto siguiendo las recomendaciones de la Fetal Medicine Foundation<sup>12</sup>. Se determinó siempre la corionicidad y se consideró gestación monocorial en presencia de una única placenta y ausencia del signo lambda<sup>13</sup> y gestación dicorial en presencia de dos placentas o de una única placenta con signo lambda presente. La edad gestacional se estimó a partir del CRL del feto mayor. Los valores de fβ-hCG y de PAPP-A se corrigieron por el factor próximo a 2 asociado a la presencia de gestación

gemelar establecido por Spencer<sup>10</sup> y tanto estos valores como los de las TN se convirtieron a múltiplos de la mediana (MoM) para la edad gestacional correspondiente.

Para calcular el riesgo de cada gestación se utilizó el *software* Delfia (Delfia, Wallac, PerkinElmer). En las gestaciones dicoriales, asumiendo que eran dicigotas, se consideró un riesgo individual para cada feto (dos riesgos para cada gestación)<sup>6,10</sup> calculado mediante la integración de la TN a la bioquímica y a la edad materna. En las gestaciones monocoriales, y por tanto monocigotas, el riesgo único de la gestación se calculó con la medida de la TN mayor. En todos los casos, un genetista clínico o el médico de referencia explicaron el resultado del cribado a la paciente. Se recomendó realizar un procedimiento invasivo, de preferencia una biopsia corial, cuando el riesgo estimado de aneuploidía para uno o ambos fetos era  $\geq 1/250$ . A pesar de un resultado de riesgo bajo, a las gestantes de 38 años o más también se les ofreció la posibilidad de realizar un diagnóstico invasivo, tal como recomienda el protocolo vigente de la Generalitat de Catalunya<sup>14</sup>. Los procedimientos invasivos fueron realizados en la unidad de diagnóstico prenatal. En las gestaciones dicoriales se obtuvieron siempre dos muestras. En las gestaciones monocoriales diamnióticas, cuando se realizó una amniocentesis se obtuvieron siempre dos muestras y en la biopsia corial se obtuvo, en general, una única muestra.

El resultado del cariotipo o del fenotipo de los recién nacidos se consiguió en todos los casos a partir de la historia clínica o mediante una llamada telefónica en aquellas pacientes que tuvieron el parto en otro centro.

Para comparar el valor de los marcadores bioquímicos y de la medición de la TN expresados en MoM se utilizó la prueba de Mann-Whitney. El análisis estadístico se realizó mediante el *software* SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

La edad materna media de las 161 pacientes fue de 34,0 años (rango 23-43), con 64 gestantes (40%) con más de 34 años y 24 (15%) mayores de 37 años.

**Tabla 1. Descripción y resultado del cariotipo de las gestaciones con riesgo  $\geq 1/250$** 

Caso	Edad materna	Corionicidad	TN MoM1	TN MoM2	$\beta$ hCG MoM <sup>a</sup>	PAPP-A MoM <sup>a</sup>	Riesgo feto 1	Riesgo feto 2	Resultado feto 1	Resultado feto 2
1	37	MC-DA	8,75	1,75	0,83	0,25	1/10 <sup>b</sup>	1/10 <sup>b</sup>	47XY + 21	47XY + 21
2	36	DC-DA	0,98	1,95	0,93	0,80	1/4.800	1/100 <sup>b</sup>	46XY	47XY + 21
3	39	DC-DA	1,33	2,77	1,99	2,22	1/2.100	1/5 <sup>b</sup>	46XY	47XY + 21
4	29	DC-DA	4,22	0,7	1,85	0,54	1/5 <sup>b</sup>	1/2.400	45,X	46XY
5	38	DC-DA	1,44	1,44	1,12	0,17	1/15 <sup>b</sup>	1/15 <sup>b</sup>	46XY	46XY
6	40	MC-DA	3,89	0,99	0,69	0,26	1/5 <sup>b</sup>	1/290	46XY	46XY
7	43	DC-DA	0,92	0,31	3,12	0,85	1/80 <sup>b</sup>	1/40 <sup>b</sup>	46XY	46XY
8	39	MC-DA	1,43	1,04	2,88	2,42	1/140 <sup>b</sup>	1/400	46XY	46XY
9	39	DC-DA	1,78	0,94	1,42	0,73	1/170 <sup>b</sup>	1/4.700	46XY	46XY
10	31	DC-DA	0,96	2,05	0,51	0,45	1/10.000	1/180 <sup>b</sup>	46XY	46XY
11	39	DC-DA	1,39	1,18	1,33	0,66	1/190 <sup>b</sup>	1/410	46XY	46XY
12	33	DC-DA	1,48	1,89	2,38	2,31	1/1.200	1/200 <sup>b</sup>	46XY	46XY
13	39	DC-DA	1,00	1,13	1,48	0,48	1/330	1/230 <sup>b</sup>	46XY	46XY
14	42	DC-DA	1,75	1,20	0,97	1,75	1/230 <sup>b</sup>	1/850	46XY	46XY

<sup>a</sup>MoM corregido para gestación gemelar según Spencer, 2000.<sup>b</sup>Feto riesgo  $\geq 1/250$ .**Tabla 2. Índice de detección de trisomía 21 y falsos positivos (FP) aplicando el test combinado y considerando gestaciones y fetos**

Test combinado	Detección gestaciones	Detección fetos	FP gestaciones	FP fetos
TN + $\beta$ -hCG + PAPP-A + edad materna	3/3	4/4	6,4% (10/156)	3,5% (11/315)

En 61 (48%) casos se trataba de una gestación espontánea y en 100 (62%) la gestación se había conseguido tras un tratamiento de reproducción asistida; 137 (85%) eran gestaciones dicoriales y 24 (15%) monocoriales. La edad gestacional media en el momento de la extracción de sangre para los marcadores bioquímicos fue de 11 semanas (rango 7,3-13,5) y de 12,5 semanas (rango 10,3-14,2) en el momento de la ecografía.

Se obtuvo un cribado con riesgo  $\geq 1/250$  en 14 gestaciones (14/161: 8,7%) y 18 fetos (18/322: 5,6%). En este grupo se encontraban las 3 gestaciones y los 4 fetos afectados de trisomía 21. En 2 casos se trataba de una gestación dicorial con uno de los fetos afectados y las pacientes optaron por una finalización selectiva, con buena evolución del otro gemelo, y en el tercer caso se trataba de una gestación monocorial con ambos fetos afectados y la paciente solicitó una interrupción de la gestación. En el grupo de gestaciones de riesgo elevado se diagnosticó

también un feto afectado de monosomía X (síndrome de Turner) en una gestación dicorial. En la tabla 1 se muestra el resultado de estas 14 gestaciones de riesgo.

En 147 gestaciones (147/161: 91,3%) y 304 fetos (304/322: 94,4%) se obtuvo un cribado de riesgo bajo ( $< 1/250$ ). Entre ellas había una gestación con ambos fetos afectados de síndrome de Klinefelter (47, XXY; 47, XXY). Se trataba de una gestación dicorial, probablemente monocigota y la paciente había solicitado una amniocentesis por tener 38 años de edad. En el seguimiento posnatal no se detectó ningún otro caso de aneuploidía. Por tanto, tal como se describe en la tabla 2, la sensibilidad del test combinado para la detección de trisomía 21 fue del 100% para un 6,4% de falsos positivos del global de gestaciones y un 3,5% de los fetos.

La mediana de los marcadores bioquímicos expresada en MoM, una vez excluidas las 5 gestaciones afectadas de aneuploidía y antes de aplicar el

**Tabla 3. Mediana de los marcadores en gestaciones dicoriales frente a monocoriales con fetos euploides**

	<i>DC</i> <i>n = 133</i>	<i>MC</i> <i>n = 23</i>	<i>p</i>
Mediana fβ-hCG MoM	1,86	1,44	0,01
Mediana PAPP-A MoM	2,04	1,59	0,02
Mediana TN MoM (fetos)	1,00	0,92	0,07
	<i>n = 266</i>	<i>n = 46</i>	

**Tabla 4. Mediana de los marcadores en gestaciones espontáneas frente a por reproducción asistida (TRA) con fetos euploides**

	<i>Espontáneas</i> <i>n = 58</i>	<i>TRA</i> <i>n = 98</i>	<i>p</i>
Mediana fβ-hCG MoM	1,59	1,86	0,2
Mediana PAPP-A MoM	2,34	1,91	0,01
Mediana TN MoM (fetos)	0,99	0,98	0,2
	<i>n = 116</i>	<i>n = 196</i>	

factor de corrección para gestación gemelar, fue de 1,72 para la fβ-hCG y 2,01 para la PAPP-A. La mediana de la TN fue de 1,05 MoM. Cuando se comparó el valor de estos marcadores en función de la corionicidad, se observó que la mediana de todos ellos, tanto los bioquímicos como la TN, era mayor en las gestaciones dicoriales y esta diferencia alcanzaba valores significativos para los dos marcadores séricos: fβ-hCG: 1,86 frente a 1,44 MoM ( $p = 0,01$ ), y PAPP-A: 2,04 frente a 1,59 MoM ( $p = 0,02$ ) (tabla 3). Cuando se comparó entre gestaciones espontáneas y gestaciones procedentes de reproducción asistida, se observó que la mediana de la PAPP-A era significativamente menor en las gestaciones de reproducción

asistida (2,34 frente a 1,91 MoM;  $p = 0,01$ ). Por el contrario, la fβ-hCG presentaba valores más elevados, pero sin alcanzar una diferencia significativa, y no se observaron diferencias en la medición de la TN (tabla 4).

Finalmente, se analizó el resultado de los marcadores bioquímicos y de la medición de la TN en las tres gestaciones con uno o ambos fetos afectados de trisomía 21 para valorar si su distribución era la esperable respecto a lo que se observa en las gestaciones únicas. La medición de la TN fue, en todos los casos, superior a 1,75 MoM (o superior al percentil 95). La distribución de la PAPP-A presentaba valores bajos en 2 gestaciones (0,46 y 1,48 MoM) y un valor muy elevado en la tercera. El valor de la fβ-hCG fue muy elevado en una de las gestaciones (4,18 MoM), pero presentó valores próximos a la normalidad en los otros 2 casos (1,74 y 1,95 MoM). En la tabla 5 se presentan estos valores antes de aplicar el factor de corrección asociado a gestación gemelar y se muestra el cálculo de riesgo para cada una de estas gestaciones.

## DISCUSIÓN

En esta serie de 161 gestaciones gemelares, la aplicación del test combinado para el cribado de aneuploidía en el primer trimestre permitió la detección de todos los casos de trisomía 21 (3 gestaciones/4 fetos) para una tasa de falsos positivos del 6,4% de las gestaciones con uno o ambos fetos con un riesgo estimado  $\geq 1/250$ . La efectividad del cribado parece por tanto igual o incluso mejor que la utilización aislada de la medición de la TN, considerada el método de elección pero con una tasa de falsos positivos mayor en gestación múltiple, con un

**Tabla 5. Mediana de los marcadores en las 3 gestaciones afectadas de trisomía 21**

	<i>Edad materna</i>	<i>EG bioquímica</i>	<i>fβ-hCG MoM</i>	<i>PAPP-A MoM</i>	<i>EG TN</i>	<i>TN MoM feto A/B</i>	<i>Riesgo T21 feto A/B</i>
MC	37	9,2	1,74	0,46	12,3	8,75 (13 mm)	1/10
T21						1,75 (2,6 mm)	(1/20)
DC	36	11,1	1,95	1,48	12,6	1,95 (3 mm)	1/100
T21						0,98 (1,5 mm)	1/4.800
DC	39	9,6	4,18	4,13	12,1	2,77 (4 mm)	1/5
T21						1,33 (1,9 mm)	1/2.100

**Tabla 6. Valores de la mediana de f $\beta$ -hCG y PAPP-A reportados en la literatura científica en gestaciones gemelares con fetos euploides**

<i>Estudio</i>	<i>Gestaciones gemelares (n)</i>	<i>Mediana MoM f<math>\beta</math>-hCG</i>	<i>Mediana MoM PAPP-A</i>
Spencer (2000)	159	2,10	1,86
Niemimaa et al (2002)	67	1,85	2,36
Orlandi et al (2002)	30 (TRA)*	1,72	1,61
Spencer et al (2003)	206	2,15	1,93
Bersinger et al (2003)	68		1,87
Mashiach et al (2004)	93	2,18	2,38
Serie actual	156	1,72	2,01

\*TRA: técnica de reproducción asistida.

11% de gestaciones con alguno de los fetos con una TN > percentil 95, tal como describieron Sebire et al<sup>6</sup> en una serie de 448 gestaciones gemelares. En un estudio previo realizado en nuestro centro se comparó la efectividad del cribado ecográfico y de la prueba combinada en 100 gestaciones gemelares y se observó que, al añadir los marcadores bioquímicos, se mantenía la sensibilidad del cribado ecográfico, pero mejoraba la especificidad y disminuían los falsos positivos del 14,3 al 5,1% de las gestaciones<sup>11</sup>. Existen pocas series en la literatura científica que valoren la aplicación del test combinado en gestación gemelar. La más amplia, sobre 208 gestaciones, obtenía una detección del 75% para un 9% de falsos positivos, ligeramente superior al nuestro<sup>10</sup>. El incremento de la especificidad en la presente serie podría deberse a la aplicación del cribado en dos etapas y, por tanto, a una edad gestacional óptima, también para los marcadores bioquímicos (8-12 semanas), tal como fue demostrado previamente por nuestro grupo en gestaciones únicas<sup>15</sup>. La disminución de los falsos positivos y, por tanto, de la necesidad de realizar un procedimiento invasivo, es especialmente importante en las gestaciones múltiples con procedimientos más dificultosos y mayor riesgo de pérdida gestacional.

Mediante la aplicación del test combinado, la gestación con uno de los fetos afectados de síndrome de Turner también se detectó debido a que el feto presentaba una TN muy aumentada, marcador habitualmente presente en este tipo de aneuploidía. En cambio, los 2 fetos procedentes de la misma gestación y con síndrome de Klinefelter no fueron de-

tectados ya que en estos casos ni la medición de la TN ni los marcadores bioquímicos acostumbran estar alterados.

A partir de la utilización de cribados con elevada sensibilidad como la medición de la TN o el test combinado, la utilización de la edad materna como criterio aislado para indicar un procedimiento invasivo debería abandonarse definitivamente y tanto el International Down Syndrome Screening Group<sup>16</sup> como la mayoría de los consensos internacionales ya no la consideran. Esto es especialmente importante en las gestaciones multifetales en las que la edad materna avanzada es muy frecuente. En esta serie, el 40% de las gestantes tenían 35 años o más y el 15% superaba los 37 años. Además, el 62% de las gestaciones procedían de tratamientos de reproducción asistida y ésta podía representar la última oportunidad genésica para las pacientes. Probablemente, debido al escaso número de gestaciones espontáneas (28%), el porcentaje de gestaciones monocoriales en esta serie era menor al esperado (el 15 frente al 20%).

En la serie estudiada, la distribución de los marcadores bioquímicos mostró algunas diferencias respecto a los valores referidos por Spencer et al<sup>5</sup>, sobre todo la f $\beta$ -hCG, con una mediana que no alcanzaba los 2 MoM. En la tabla 6 se muestran las diferentes medianas no corregidas tanto para la f $\beta$ -hCG como para la PAPP-A en las diferentes series publicadas de gestaciones gemelares del primer trimestre. Cada centro debería conocer la distribución de los propios marcadores de sus gestaciones gemelares con fetos euploides para aplicar este factor

de corrección al realizar el cálculo de riesgo de trisomía 21.

Se analizaron las diferencias de los marcadores bioquímicos en función de la corionicidad y del tipo de concepción espontánea o asistida, y se compararon con los resultados hallados en la literatura médica. Se observó que el valor de los marcadores séricos era significativamente menor en las gestaciones monocoriales, lo que podría atribuirse a la menor masa placentaria. Este resultado coincide con el de Spencer et al<sup>5</sup>, que también encontraron valores más bajos de PAPP-A en las gestaciones monocoriales, pero sin que la diferencia alcanzara valores significativos<sup>9</sup>. Wojdemann et al<sup>17</sup> especularon que, debido a un mayor riesgo de preeclampsia y de restricción del crecimiento intrauterino en las gestaciones monocoriales, la PAPP-A debería encontrarse disminuida, tal como sucede en gestaciones únicas que posteriormente desarrollan esta complicación, pero estos autores no pudieron confirmar esta hipótesis en una serie de 31 gestaciones monocoriales y 150 dicoriales. Ninguna otra serie publicada confirma una disminución significativa de la  $\text{f}\beta\text{-hCG}$  en las gestaciones monocoriales<sup>7,9,17</sup> y curiosamente existe una serie muy amplia de gestaciones gemelares en Francia con valores de  $\text{f}\beta\text{-hCG}$  significativamente incrementados en gestaciones monocoriales del segundo trimestre<sup>4</sup>.

La PAPP-A mostró valores significativamente menores en las gestaciones procedentes de reproducción asistida y esto coincide con el resultado de diferentes series en gestaciones únicas<sup>8,18,19</sup>, aunque no se ha podido confirmar en otras series de gestaciones gemelares<sup>8</sup>. Por el contrario, hallamos valores de  $\text{f}\beta\text{-hCG}$  más elevados en las gestaciones procedentes de tratamiento de fertilidad, pero la diferencia no alcanzaba valores significativos. Existe un estudio de gestaciones gemelares en el segundo trimestre que halló valores de  $\text{f}\beta\text{-hCG}$  un 20% superiores en gestaciones procedentes de FIV<sup>20</sup>, pero esta diferencia no se ha podido confirmar en el primer trimestre<sup>8</sup>.

Respecto a la medición de la TN, no se observó un incremento de ésta en los fetos procedentes de las gestaciones monocoriales, tal como ha sido descrito por Sebire et al<sup>21,22</sup> en diversas publicaciones. En el seguimiento de los casos no se analizó específicamente la aparición del síndrome de transfusión feto-fetal, que sería la posible causa del incremento

de la TN en el primer trimestre en gestaciones monocoriales con cariotipo normal. Se trata además de una serie con pocas gestaciones monocoriales (24) comparada con la serie de Sebire et al<sup>22</sup>, con 132. Otros autores, no obstante, tampoco hallaban diferencias en la TN en función de la corionicidad<sup>9,23</sup>. Tampoco se evidenciaron diferencias en la TN entre gestaciones espontáneas y las que provenían de tratamientos de fertilidad, lo que coincide con otras series de la literatura científica<sup>8,23</sup>.

En relación con el valor de los marcadores en las gestaciones con trisomía 21, la medición de la TN se encontraba incrementada por encima del percentil 95 en todos los fetos afectados y esto permitió su identificación. En la gestación monocorial, en la que el riesgo global de la gestación fue calculado con la TN mayor, tal como marcaba nuestro protocolo, la medición media de las dos TN, tal como recomiendan algunos autores<sup>24</sup>, también hubiera permitido la identificación de la gestación (TN media de 5,25 MoM). Hallamos una sensibilidad de este marcador superior al 75% referido en la literatura científica<sup>12,5</sup>, pero este resultado es atribuible al escaso número de fetos afectados en la presente serie. Los valores de  $\text{f}\beta\text{-hCG}$  solamente se encontraban sustancialmente incrementados en una de las gestaciones dicoriales. En las otras dos gestaciones su valor era semejante al de las gestaciones no afectadas de trisomía 21 y, por tanto, su determinación aislada no hubiese permitido detectarlas. Noble et al<sup>25</sup>, en la serie más amplia de gemelos afectados (12 gestaciones), concluyeron que la  $\text{f}\beta\text{-hCG}$  no era un marcador útil para la predicción de trisomía 21 en las gestaciones gemelares. La producción de esta hormona podría ser menor que lo esperado en la gestación gemelar, tanto euploide como aneuploide, tal como refieren Niemimaa et al<sup>7</sup>, y constatamos también nosotros en esta serie. La PAPP-A podría representar un mejor marcador para la detección de la trisomía 21, tal como ocurre en las gestaciones únicas. En este estudio, la utilización aislada de este marcador hubiese permitido la identificación de dos de las tres gestaciones afectadas. Bersinger et al<sup>26</sup>, en una serie de 9 gestaciones con algún feto afectado de trisomía 21, hallaron una disminución de los valores de PAPP-A respecto a gestaciones gemelares no afectadas, aunque la diferencia no era significativa. Nuestros resultados coinciden con la modelación estadística realizada por Spencer et al<sup>5</sup> sobre la utilización aislada

**584** de los marcadores bioquímicos del primer trimestre para el cálculo de riesgo de trisomía 21 en gestación gemelar, con una sensibilidad estimada del 50%.

Con la aplicación del test combinado en gestaciones gemelares se obtiene una elevada sensibilidad y una buena especificidad que permite reducir

los procedimientos invasivos innecesarios. La distribución de los marcadores bioquímicos muestra en esta serie algunas diferencias en función de la corionicidad y del antecedente de un tratamiento de reproducción asistida, pero estos resultados deberían confirmarse con un mayor número de casos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Neveux L, Palomaki G, Knight G, Haddow J. Multiple marker screening for Down Syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn.* 1996;16: 29-34.
2. Yukobowich E, Anteby EY, Cohen SM, Yagel S. Risk of fetal loss in twin pregnancies undergoing second trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 2001;98:231-4.
3. Spencer K, Salonen R, Muller F. Down's syndrome screening in multiple pregnancies using alpha fetoprotein and free beta hCG. *Prenat Diagn.* 1994;14: 537-42.
4. Muller F, Dreux S, Dupoizat H, Uzan S, Dubin MF, Oury JF, et al. Second trimester Down syndrome maternal serum screening in twin pregnancies: impact of chorionicity. *Prenat Diagn.* 2003;23:331-5.
5. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free B-hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn.* 2000;20:91-5.
6. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynecol.* 1996;103:999-1003.
7. Niemimaa M, Suonpaa M, Heinonen S, Seppala M, Bloigu R, Ryyanen M. Maternal serum human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A in twin pregnancies in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2002;22:183-5.
8. Orlandi F, Rossi C, Allegra A, Krantz D, Hallahan T, Orlandi E, et al. First trimester screening with free  $\beta$ -hCG, PAPP-A and nuchal translucency in pregnancies conceived with assisted reproduction. *Prenat Diagn.* 2002;22:718-21.
9. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: does chorionicity impact on maternal serum free  $\beta$ -hCG or PAPP-A levels? *Prenat Diagn.* 2001;21:715-7.
10. Spencer K, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *Br J Obstet Gynecol.* 2003;110:281-6.
11. Goncé A, Borrell A, Fortuny A, Casals E, Martínez MA, Mercadé I, et al. First trimester screening for trisomy 21 in twin pregnancy: does the addition of biochemistry make an improvement? *Prenat Diagn.* 2005;25:1156-61.
12. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol.* 1994;101:782-6.
13. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7:421-3.
14. Protocol de seguiment de l'embaràs. 2.<sup>a</sup> ed. revisada Generalitat de Catalunya, 2005.
15. Borrell A, Casals E, Fortuny A, Farré MT, Goncé A, Sánchez A, et al. First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study. *Prenat Diagn.* 2004;24:541-5.
16. Ferguson Smith M, Arbuzova S, Benn P, Canick J, Cuckle H, Fortuny A, et al. Down Syndrome Screening. A position statement from the scientific committee of the International Down Syndrome Screening Group; 2004.
17. Wojdemann KR, Larsen SO, Shalmi AC, Tabor A, Christiansen M. Nuchal translucency measurements are highly correlated in both mono- and dichorionic twin pairs. *Prenat Diagn.* 2006;26:218-20.
18. Maymon R, Neeman O, Shulman A, Rosen H, Herman A. Current concepts of Down syndrome screening tests in ART twin pregnancies: another double trouble. *Prenat Diagn.* 2005;25:746-50.
19. Wah Hui P, Lam YH, Yin Tang MH, Ho PC. Maternal serum PAPP-A and  $\beta$ -hCG in pregnancies conceived with fresh and frozen-thawed embryos from in vitro fertilization and ICSI. *Prenat Diagn.* 2005;25:390-3.
20. Rätty R, Antilla L, Virtanen A, Koskinen P, Laitinen P, Mórsky P, et al. Maternal midtrimester serum AFP and free beta-hCG levels in in vitro fertilization twin pregnancies. *Prenat Diagn.* 2000;20:221-3.



21. Sebire N, Nicolaides KH. Multiple pregnancy. En: The 11-136 weeks scan. London: Fetal Medicine Foundation; 2004. p. 95-112.
22. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. Human Reproduction. 2000;15:2008-10.
23. Maymon R, Jauniaux E, Holmes A, Wiener YM, Dreazen E, Herman A. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome after assisted conception versus spontaneously conceived twins. Human Reproduction. 2001;16:1999-2004.
24. Vandecruys H, Faiola S, Auer M, Sebire N, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in monochorionic twins by measurement of fetal NT thickness. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;25:551-3.
25. Noble PL, Snijders RJ, Abrahams HD, Nicolaides KH. Maternal serum free beta-hCG at 10-14 weeks gestation in trisomic twin pregnancies. Br J Obstet Gynecol. 1997;104:741-3.
26. Bersinger NA, Noble P, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum PAPP-A, SP1 and M-CSF levels in normal and trisomic twin pregnancies. Prenat Diagn. 2003;23:157-62.