



NOTA TÉCNICA

Evaluación del índice de riesgo del primer trimestre en casos de embarazo múltiple con presencia de un feto perdido

Juan A. Vílchez-Aguilera*, Nuria Viciano-Morote, Ruth González-Tamayo y Miguel Ochando-Gómez

Servicio de Análisis Clínicos (Unilabs SL), Hospital de Torrevieja, Torrevieja, Alicante, España

Recibido el 9 de agosto de 2012; aceptado el 13 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 14 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Cribado prenatal;
Gemelo perdido;
Subunidad beta de la
gonadotropina
coriónica humana;
Proteína plasmática A
asociada al embarazo

KEYWORDS

Prenatal screening
test;
Vanishing twin;
Free beta subunit of
human chorionic
gonadotropin;
Pregnancy associated
plasma protein-A

Resumen

Fundamento y objetivo: Justificar una evaluación correcta del test combinado de cribado prenatal del primer trimestre, en casos especiales de embarazos gemelares con pérdida de uno de los embriones, debido al aumento de estos casos, sobre todo en gestantes sometidas a técnicas de reproducción in vitro.

Paciente y métodos: Se documenta un caso clínico de gestación gemelar bicorial biamniótica con pérdida del primer feto en la semana 12. Se le solicita cribado prenatal en el que la estimación del índice de riesgo del primer trimestre no se pudo valorar como tal.

Discusión y conclusiones: El índice de riesgo no es calculable debido a la pérdida de uno de los fetos. Los niveles de la fracción libre de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) en suero no se ven afectados pero sí se produce un aumento significativo de los niveles de la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), que depende del tiempo transcurrido desde la pérdida fetal, por lo que no puede considerarse ni como un feto aislado ni como 2. Por tanto, para evaluar el riesgo se recomienda una estimación de la translucencia nuchal fetal (TN) y la β -hCG libre, o únicamente la TN, atendiendo también a unos múltiplos de la mediana (MoM) dentro de la normalidad.

© 2012 AEEM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Evaluation of the risk index of the first-trimester combined screening test in cases of multiple pregnancy with a «vanishing twin»

Abstract

Background and purpose: To justify an accurate assessment of the first-trimester combined screening test, in special cases of twin pregnancies with a vanishing twin; because the increase in such cases specially is being seen in pregnant women undergoing in vitro fertilization techniques.

Patients and methods: We report a case of biamniotic bichorionic twin pregnancy with loss of the first fetus at week 12. Prenatal screening was asked in which it couldn't be estimated the risk index for the first trimester screening test.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanav81@hotmail.com (J.A. Vílchez-Aguilera).

Discussion and conclusions: The risk index is not calculable due to the loss of one fetus. The levels of the free fraction of the beta subunit of human chorionic gonadotropin (β -hCG) in serum are not affected but there is a significant increase in the levels of pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A), which depends on the time since fetal loss; so the serum levels cannot be regarded neither as an isolated fetus or as 2. Therefore to assess the risk of the first-trimester combined screening test, it is recommended to estimate the fetal nuchal translucency thickness (NT) and β -hCG, or just only NT, also considering the median multiples (MoM) within the normal limits.

© 2012 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El uso del test de cribado combinado del primer trimestre para trisomías 21, 18 y 13, combinando edad materna, espesor de translucencia nuchal fetal (TN), fracción libre de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG libre) y proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) en suero materno ha revelado ser una herramienta con alto potencial de detección temprana de aneuploidías fetales, desde su introducción por el grupo de Nicolaides en la década de los 90¹.

Se han estudiado diversas covariables que influyen en la especificidad y sensibilidad de los marcadores bioquímicos del primer trimestre como peso materno, consumo de tabaco, raza y embarazo gemelar. Sin embargo, el género del feto, que la madre sea insulinodependiente o la necesidad de aplicar técnicas de reproducción asistida en el embarazo suponen una menor influencia en el rendimiento del test². Además, se han propuesto correcciones de valores gestacionales calculados de múltiplos de la mediana (MoM) para β -hCG libre, PAPP-A y TN, corrigiendo mediante la longitud craneocaudal (CRL) estimada y corregida por edad gestacional y el resto de covariables mencionadas^{3,4} aplicando el algoritmo FMF 2007/8³.

Desde su implantación, el uso de este test ha demostrado, en embarazos con feto único, tasas de hasta un 90% de detección de síndrome de Down con un índice de falsos positivos del 5%⁵. Pero la detección de anomalías cromosómicas en embarazo gemelar es compleja. En promedio, los marcadores bioquímicos serían 2 veces mayores que en embarazo único, pero es difícil interpretar los datos cuando en los fetos hay sospecha de anormalidad cromosómica. Sin embargo, la medición por ultrasonidos de la TN no se ve afectada por el número de fetos, por lo que en embarazos gemelares podría ser el valor a evaluar en la práctica clínica⁵. Por otra parte, el fenómeno conocido como «gemelo perdido» del inglés «vanishing twin» es un incidente bastante frecuente (10-40%)⁶. Así, en Europa se ha visto como los embarazos gemelares concebidos mediante técnicas de reproducción asistida suponen un 22% de todos los embarazos, debido a la transferencia de más de un embrión⁷. A pesar de la creciente elección por parte de la pareja de una transferencia de embrión único, la transferencia de doble embrión sigue siendo la más realizada en más del 80% de los casos⁷.

Por tanto, al ser mujeres embarazadas por técnicas de fecundación in vitro (FIV) o inyección de espermatozoides

Tabla 1 Valores obtenidos en la ecobiometría fetal en semana 12

	Feto 1	Feto 2
CRL (mm)	13	56
TN (mm)	No medible	0,5
Semana de gestación	7 semanas + 4 días	12 semanas
Latido por minuto	Ausente	168

intracitoplasmática (ICSI), donde aparece un mayor riesgo de anomalías cromosómicas⁸, unido a que suelen ser mujeres generalmente de mayor edad y mayor probabilidad de necesitar pruebas invasivas de control de anomalías en el embarazo, en la evaluación del test de cribado prenatal del primer trimestre adquiere relevancia la valoración correcta y precisa de los marcadores bioquímicos y sus posibles alteraciones^{8,9}.

Con este caso mostramos una evaluación correcta del test combinado de cribado prenatal del primer trimestre, en una paciente a la cual se le transfirieron 2 embriones por ICSI, con pérdida de uno de ellos.

Descripción del caso

Anamnesis y exploración física

Paciente de 35 años de edad, que acude a consulta para valorar el índice de riesgo del primer trimestre. Embarazo por técnicas in vitro con transferencia de 2 embriones mediante ICSI. No tiene antecedentes familiares de interés, no fuma. Legrado por aborto espontáneo a los 20 años. En la semana 12 de gestación acude a realizarse la ecografía mostrando los siguientes hallazgos: útero en anteversión. Gestación doble intraútero, con actividad cardíaca positiva y movimientos fetales positivos de un solo feto. La ecobiometría fetal (tabla 1) revela:

- Primer feto: CRL: 13 mm. Latido ausente. Estas medidas corresponden teóricamente a 7,4 semanas de gestación. Saco gestacional pequeño.
- Segundo feto: CRL: 56 mm. TN: 0,50 mm. Latido por minuto: 168. Estas medidas corresponden teóricamente a 12 semanas de gestación. A nivel anaxial no se observa anomalía.

El diagnóstico se efectúa como gestación gemelar bico-rial biamniótica de 12 semanas con pérdida del primer feto. No se detectan hallazgos patológicos en el momento de la exploración, pero podrían existir anomalías que pasasen desapercibidas, por lo que se solicita evaluación del índice de riesgo del primer trimestre para valorar presencia de aneuploidías y posible necesidad de realizar cariotipo fetal.

Informe del índice de riesgo de primer trimestre emitido

Los marcadores bioquímicos y ecográficos obtenidos:

- PAPP-A: 3,45 mUI/ml (MoM no valorable según bibliografía)
- β -hCG libre: 102 mUI/ml (MoM de 1,78)
- TN: 0,5 mm (MoM de 0,34)

Índice de riesgo de primer trimestre no calculable debido a la pérdida de uno de los fetos. Según lo descrito en la literatura para estos casos, los niveles de β -hCG libre no se ven afectados pero sí se produce un aumento significativo de los niveles de PAPP-A que depende del tiempo transcurrido desde la pérdida fetal; por lo que no puede considerarse ni como un feto aislado ni como 2. Para evaluar el riesgo se recomienda una estimación de la TN y de la β -hCG libre, o únicamente de la TN.

Evolución

El feto muerto se diagnosticó en la semana 12 de gestación por lo que no pudo valorarse como un embarazo único normal, ni pudieron utilizarse los marcadores bioquímicos para el cálculo del índice de riesgo, conforme a lo descrito en la literatura. Dado que los resultados de β -hCG libre y TN de la paciente para el feto vivo se encontraban dentro de la normalidad, atendiendo a sus respectivos MoM corregidos, se estimó que era un embarazo de bajo riesgo en consenso entre los servicios de Análisis Clínicos y Ginecología. La paciente firmó el consentimiento informado. La evolución de la paciente continúa dentro de la normalidad. Se le realizaron ecografías en semana 17 de gestación y semana 20 totalmente normales para el feto a término, con crecimiento normal y líquido amniótico normal.

Métodos

Las concentraciones de suero materno libre de β -hCG y PAPP-A se determinaron mediante un ensayo inmunoenzimático quimioluminiscente inmunométrico (Siemens Medical Solutions Diagnostics®). Los ensayos se realizaron en el auto-analizador Immulite 2000 (Dipesa®).

Discusión

Es razonable que la influencia de la presencia de un gemelo perdido en los niveles de marcadores séricos dependa del tamaño del feto en el momento de la muerte embrionaria. La aparición del fenómeno gemelo perdido depende de la tasa de gestaciones gemelares, relacionada estrechamente con el uso de técnicas de fecundación in vitro. Varios

estudios han demostrado que los marcadores del test de cribado del primer trimestre se ven afectados por el modo de concepción¹⁰.

Existen pocos estudios que hayan evaluado este tipo de casos. Chasen et al.¹¹ proponen una elevación de los marcadores bioquímicos del test combinado que resulta contradictoria, al no corregir en el algoritmo sus datos para embarazos in vitro en una población de 41 casos. Gjerris et al.⁹ también muestran resultados en una población escasa de 56 embarazos in vitro y sugieren que en las mujeres a las que se les diagnostica la presencia de un gemelo muerto alrededor de la semana 8, el uso del test de cribado sería apropiado, al igual que en mujeres con un embarazo único normal, al no encontrar diferencias en los marcadores bioquímicos entre embarazos donde la muerte del segundo feto sea temprana o más tardía. En casos donde el gemelo perdido es diagnosticado más tarde, alrededor de la semana 12, en el momento de la exploración programada para evaluar la TN, recomiendan la valoración del índice de riesgo ateniéndose al valor ecográfico únicamente. Estas conclusiones concuerdan con un estudio más amplio de Spencer et al.¹² que muestran resultados en una población de estudio más amplia con 193 casos de gemelo perdido, comparando resultados con 76 casos de embarazos con saco gestacional vacío y 1.361 casos control de embarazo único.

Los resultados con los que concluyen¹² refieren que en presencia de un segundo saco gestacional vacío los niveles de β -hCG libre y PAPP-A no se diferencian de los de los embarazos de feto único y, por tanto, los índices de riesgo pueden calcularse como un embarazo normal. Cuando el segundo saco gestacional contiene un feto muerto, como sucede en nuestro caso, los niveles de β -hCG libre son similares a los de un embarazo normal, pero aumentan los niveles de PAPP-A y dicho aumento está relacionado con el intervalo de tiempo entre la muerte fetal y la toma de muestra de sangre. Esto se debería a la corta vida media de la β -hCG libre aclarada por vía renal, mientras que la vida media de PAPP-A está aumentada al metabolizarse por varias rutas. Así, en casos de gemelo perdido, tratar los niveles de PAPP-A daría como resultado un error en la estimación del riesgo, que potencialmente puede verse como una reducción en la tasa de detección. El grado de este error dependerá de cuán reciente fue la muerte del feto, y por tanto, en estos casos la mejor estimación del índice de riesgo sería valorar la TN y β -hCG libre, excluyendo PAPP-A del algoritmo, o valorar la TN únicamente¹².

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: Ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992;304:867-9.
2. Tislaric-Medenjak D, Zec I, Simundic AM, Sabolovic-Rudman S, Kos M, Megla ZB. The impact of temporal variability of biochemical markers PAPP-A and free beta-hCG on the specificity of the first-trimester Down syndrome screening: A Croatian retrospective study. *BMC Res Notes*. 2010;3:194.

3. Kagan KO, Frisova V, Nicolaides KH, Spencer K. Dose dependency between cigarette consumption and reduced maternal serum PAPP-A levels at 11-13+6 weeks of gestation. *Prenat Diagn.* 2007;27:849-53.
4. Spencer K, Cuckle HS. Screening for chromosomal anomalies in the first trimester: Does repeat maternal serum screening improve detection rates? *Prenat Diagn.* 2002;22:903-6.
5. Spencer K. Aneuploidy screening in the first trimester. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145C:18-32.
6. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Storment JM, Rye PH, et al. Spontaneous reduction of multiple pregnancy: Incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:77-83.
7. Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2004: Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2008;23:756-71.
8. Gjerris AC, Loft A, Pinborg A, Tabor A, Christiansen M. First-trimester screening in pregnancies conceived by assisted reproductive technology: Significance of gestational dating by oocyte retrieval or sonographic measurement of crown-rump length. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:612-7.
9. Gjerris AC, Loft A, Pinborg A, Christiansen M, Tabor A. The effect of a 'vanishing twin' on biochemical and ultrasound first trimester screening markers for Down's syndrome in pregnancies conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2009;24:55-62.
10. Liao AW, Heath V, Kametas N, Spencer K, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2001;16:1501-4.
11. Chasen ST, Perni SC, Predanic M, Kalish RB, Chervenak FA. Does a «vanishing twin» affect first-trimester biochemistry in Down syndrome risk assessment? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:236-9.
12. Spencer K, Staboulidou I, Nicolaides KH. First trimester aneuploidy screening in the presence of a vanishing twin: Implications for maternal serum markers. *Prenat Diagn.* 2010;30:235-40.