



ORIGINAL

## Resultados obstétricos en cribado combinado de las aneuploidías en el primer trimestre superior al corte con resultado de amniocentesis con cariotipo fetal normal

R. Villar Jiménez\*, L. Belmonte, E. González Mirasol y G. González De Merlo

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

Recibido el 30 de mayo de 2011; aceptado el 16 de septiembre de 2011

Disponible en Internet el 20 de enero de 2012

### PALABRAS CLAVE

Cribado combinado;  
Primer trimestre;  
Síndrome de Down;  
Marcadores  
bioquímicos

### KEYWORDS

First trimester;  
Screening;  
Trisomy 21;  
Biochemical  
parameters

### Resumen

**Introducción:** Evaluar si hay resultados obstétricos adversos en gestantes con índice de riesgo por encima del valor de corte en el cribado combinado del primer trimestre y resultado de amniocentesis con cariotipo fetal sin anomalías, en una muestra de pacientes que acudieron a nuestras consultas al inicio del embarazo.

**Sujeto y métodos:** Realizamos un estudio de casos y controles seleccionando una serie de gestantes a las que se le realizó el cribado combinado del primer para control de su embarazo en el período comprendido entre enero de 2009 y enero de 2010.

**Resultados:** De las complicaciones maternas registradas durante el embarazo la diabetes gestacional aparece con una frecuencia mayor en las gestaciones del grupo de casos.

**Conclusiones:** El resto de las complicaciones analizadas (crecimiento intrauterino restringido, preeclampsia, oligoamnios) tienen una incidencia similar en ambos grupos. La mayoría de las gestantes finalizan el embarazo por encima de las 37 semanas y mediante parto por vía vaginal.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Obstetric outcomes in women with a risk index above the cut-off point in first-trimester screening and an amniocentesis result of normal fetal karyotype

#### Abstract

**Introduction:** To evaluate whether there are adverse pregnancy outcomes in pregnant women with a risk index above the cut-off point in first-trimester screening for fetal chromosomal abnormalities and an amniocentesis result of normal fetal karyotype in a sample of pregnant women attending our clinic at the beginning of pregnancy.

**Subjects and methods:** We performed a case-control study. A series of patients who underwent first-trimester combined screening as part of antenatal care between January 2009 and January 2010 were selected.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [raquelviji@hotmail.com](mailto:raquelviji@hotmail.com) (R. Villar Jiménez).

*Results:* Of the maternal complications registered during the pregnancy, gestational diabetes was more frequent among cases.

*Conclusions:* The incidence of the remaining complications analyzed (intrauterine restricted growth, preeclampsia, oligoamnios) was similar in the two groups. In most of the pregnant women, delivery occurred after 37 weeks through the vaginal route.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El cribado combinado de cromosopatías del primer trimestre de todos los embarazos debería identificar a las mujeres con un aumento del riesgo para presentar una anomalía. El diagnóstico prenatal posibilita el tratamiento fetal y plantea a algunos profesionales la terminación electiva de la gestación.

Las anomalías cromosómicas son una causa importante de muerte perinatal. Por lo tanto, el diagnóstico de las alteraciones cromosómicas es una de las indicaciones más frecuentes para realizar procedimientos invasivos en el diagnóstico perinatal<sup>1-3</sup>.

Diversos estudios retrospectivos, realizados en población de alto riesgo, demostraron que el cribado combinado era útil para identificar, en el primer trimestre, a las gestantes con mayor probabilidad de ser portadoras de un feto con síndrome de Down con una sensibilidad de entre el 80 y el 90% para una tasa de falsos positivos (TFP) del 5%. Resultados similares se están confirmando en los diversos estudios publicados en series prospectivas<sup>4,5</sup>.

Los principales marcadores bioquímicos utilizados en el cribado del primer trimestre son la elevación de la fracción libre de la subunidad  $\beta$ -hCG y la disminución de la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A). La molécula de HCG comprende dos subunidades,  $\alpha$  y  $\beta$ , que son producidas por diferentes células de la placenta, y pronto se sugirió que la subunidad  $\beta$  libre de la HCG ( $\beta$ -hCG) es más específica del síndrome de Down, resultados que fueron confirmados por estudios prospectivos. La concentración en suero materno de la PAPP-A se encuentra reducida en fetos afectados de trisomía. Valores anormalmente bajos de la PAPP-A en el primer trimestre se asocian con un elevado riesgo de síndrome de Down, y se ha observado también que este marcador está alterado en otras aneuploidías<sup>6-9</sup>.

Se ha observado en varios estudios, que los niveles séricos maternos de PAPP-A disminuidos por debajo del percentil 5 se han asociado con resultados obstétricos desfavorables como retraso del crecimiento intrauterino, preeclampsia, diabetes gestacional y parto prematuro. También se han observado resultados obstétricos desfavorables en gestantes con fracción libre de  $\beta$ -hCG por encima del percentil 95, aunque se ha relacionado más con abortos tardíos<sup>10</sup>.

En cuanto a los marcadores ecográficos usados en el cribado, especial interés, por su alta sensibilidad para la detección del síndrome de Down y de otras aneuploidías, lo presenta la translucencia nucal (TN), que consiste en una acumulación de líquido subcutáneo en la nuca del feto al final del primer trimestre<sup>5,11</sup>.

El momento más propicio para medir la TN sería en el que su valor diagnóstico fuera máximo, y se ha sugerido que estaría en la semana 11 o 12; los estudios demuestran que después de la semana 10 las tasas de detección de trisomías son mayores. La longitud céfalo-caudal (LCC) entre 40 y 85 mm son las más utilizadas<sup>5,7</sup>.

Además de la TN, se han propuesto otros marcadores ultrasonográficos para el cribado del síndrome de Down en el primer trimestre, entre los cuales están alcanzando cierta relevancia la medida del flujo del ductus venoso y la valoración de la presencia/ausencia del hueso nasal<sup>9,12,13</sup>.

## Material y métodos

Realizamos un estudio de casos y controles. Las pacientes seleccionadas son una serie de pacientes gestantes a las que se le realizó el cribado combinado del primer trimestre, acudieron a las consulta externa de toxicología del Hospital General de Albacete para control de su embarazo en el período comprendido entre enero de 2009 y enero de 2010.

Los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio fueron portadoras de una gestación de feto único, gestantes que se realizaron el cribado combinado del primer trimestre y control del embarazo y parto en el servicio de toxicología del Hospital General de Albacete.

Las pacientes seleccionadas en los casos son aquellas que cumplen los criterios de inclusión y además el resultado del cribado combinado fue con índice superior o igual al corte, y por tanto, se realizó una amniocentesis con resultado de cariotipo fetal normal. Se revisaron los casos en el período comprendido entre enero 2009 hasta enero 2010, obteniéndose un total de 100 casos. Se han excluido 10 gestantes, 4 fueron gestaciones interrumpidas y 6 pacientes el control del embarazo y el parto tuvo lugar fuera de nuestro centro. Así, nuestro estudio incluye un total de 90 casos en los que valoramos el resultado del cribado bioquímico-ecográfico del primer trimestre.

Se seleccionó un grupo control de 100 pacientes, cumpliendo los criterios de inclusión, mediante una tabla de número aleatorios escogiendo un control por cada caso siendo el resultado del cribado combinado normal. Se excluyeron 2 controles por tratarse de gestaciones múltiples.

La gestante es remitida por Atención Primaria en el primer trimestre de gestación a las consultas externas de toxicología. En la primera visita de embarazo, datamos la gestación y explicamos en qué consiste el cribado combinado, teniendo en cuenta que se aplicará a aquellas gestantes que cumplan estas 2 premisas: posibilidad de determinar las pruebas bioquímicas entre la semana 10-13 de

**Tabla 1** Distribución de la edad materna en ambos grupos

Grupos	Media	Desviación típ.
<i>Edad</i>		
control	31,11	5,276
casos	34,80	4,653

p < 0,05.

gestación, posibilidad de realización de una ecografía entre las semanas 11-13 + 6 de gestación.

Una vez que la paciente acepta la realización del cribado, se entrega el consentimiento informado, se realizará la solicitud analítica de los marcadores bioquímicos y remitimos a la paciente para la realización de la ecografía del primer trimestre. Los marcadores bioquímicos analizados han sido la PAPP-A y la  $\beta$ -hCG libre, que se han determinado entre las 11 y las 13 semanas de gestación. La valoración analítica se ha llevado a cabo mediante la técnica de inmunofluorescencia (AutoDELFA).

La edad gestacional se confirmó sistemáticamente mediante una ecografía que incluyó la medición de la longitud céfalo-caudal. La medición del grosor de la TN, la metodología descrita por Nicolaidis y practicándose la mayoría de las exploraciones entre las 11 y las 13 semanas de gestación, lo que permitió, además, valorar la morfología fetal.

La estimación del riesgo de aneuploidia se realizó mediante el programa informático PRISCA, versión 4, que permite calcular los riesgos de las trisomías 21 y 18 de forma independiente y simultánea.

En la segunda visita se introducen los parámetros en el programa estadístico PRISCA y entregamos el informe de riesgo de cromosopatías a la paciente.

Según los valores del cálculo de riesgo la actitud a seguir será: si el riesgo es menor 1/500, continuamos con controles normales sin ofertar ninguna otra prueba, pues estos valores son de bajo riesgo para cromosopatías, si riesgo mayor de 1/300 ofertamos amniocentesis genética, si riesgo entre 1/300 y 1/500 ofertamos test de contingencia (hueso nasal, ductus...), indicando a la gestante que acuda a la consulta de ecografía de nivel II.

Ante este índice de riesgo se ofrece a la gestante la realización de una amniocentesis para evaluar el cariotipo fetal. Previo consentimiento informado, la gestante accede a que se le practique la amniocentesis genética entre la 16 y 18 semanas de gestación, solicitándose en ese momento estudio del cariotipo fetal mediante cultivo de amniocitos y estudio preliminar mediante QF-PCR.

De cada uno de los pacientes y partiendo de los datos obtenidos de las historias clínicas, se obtuvo un

**Tabla 3** Semanas de gestación en el momento del parto

	CASOS	CONTROLES
28-33 semanas	1 (1,09%)	1 (1,02%)
34-36 semanas	10 (10,9%)	5 (5,1%)
37-40 semanas	54 (59,3%)	55 (56,12%)
>40 semanas	26 (28,57%)	37 (37,75%)

$\chi^2$  cuadrado: 3,34 p < 0,342.

protocolo de recogida de datos en la que se incluyeron las siguientes variables: de las características maternas se obtuvieron datos de la *edad materna* y *antecedentes personales* previos a la gestación de hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM). Del curso del embarazo, *crecimiento intrauterino restringido (CIR)*, *preeclampsia-eclampsia*, *presencia de oligoamnios*, *diabetes gestacional*. Los datos del parto recogidos son: *edad gestacional* en el momento del parto, *rotura prematura de membranas pretérmino* y *tipo de parto* según finalice la gestación mediante parto eutócico o instrumental o mediante cesárea. También se incluyó el *peso en el momento del nacimiento* del recién nacido.

Se realizó un análisis estadístico, utilizando la prueba estadística  $\chi^2$  para la detección de las variables cualitativas y la prueba de la t de Student en las variables cuantitativas considerando significativos unos valores de p < 0,05. La fuerza de la asociación de las variables estudiadas se midió con el odds ratio (OR) ajustado y los intervalos de confianza al 95%, obtenidos mediante el modelo de regresión logística condicional.

## Resultados

La media  $\pm$  desviación estándar de la edad materna en el momento de la gestación en la población estudiada de casos fue de  $34,8 \pm 4,6$  años y en el caso de los controles fue de  $31,1 \pm 5,2$  años.

Los valores obtenidos referentes a los antecedentes maternos de HTA y de DM en cada uno de los grupos se muestran en la [tabla 1](#).

De las complicaciones maternas registradas durante el embarazo la diabetes gestacional aparece con una frecuencia mayor en las gestaciones del grupo de casos (7 casos frente a ninguno entre los controles). El resto de las complicaciones analizadas (CIR, preeclampsia, oligoamnios) tienen una incidencia similar en ambos grupos ([tabla 2](#)).

La distribución por semanas en el momento del parto se muestra en la [tabla 3](#).

En cuanto a la media de la edad gestacional en el momento del parto, utilizando semanas completas, para el

**Tabla 2** Complicaciones durante el embarazo

	CASOS	CONTROLES	OR	p
CIR	2 (2,2%)	1 (1%)	2,1 (0,17-25,3)	< 0,6
PREECLAMPSIA	1 (1,1%)	0	1,7 (0,28-6,51)	< 0,4
OLIGOAMNIOS	5 (5,5%)	4 (4,1%)	1,3 (0,3-5,2)	< 0,7
DIABETES GESTACIONAL	7 (7,7%)	0	0,4 (0,3-0,5)	< 0,05

grupo de los casos fue una media de 39 semanas mientras que para el grupo control fue de 38,9.

En cuanto al porcentaje de pacientes que ingresaba con rotura prematura de membranas pretérmino en el grupo de casos fue de 4,4% mientras que en el grupo control fue de 2%.

En cuanto al tipo de parto en nuestro trabajo, observamos que el parto eutócico es el que mayor porcentaje tiene, tanto en el grupo de casos como en el de los controles. En el grupo de casos, el 33% de las gestantes finalizan el parto mediante cesárea, porcentaje que es mayor que el encontrado en el grupo de controles que tiene un porcentaje del 20,4%. En lo que se refiere al parto instrumental la incidencia es similar en ambos grupos, siendo ligeramente inferior en el grupo de casos.

La media del peso al nacer en los casos fue de  $3.057 \pm 534$  g y en los controles fue de  $3.211 \pm 497$  g.

## Discusión

En los años setenta, se estableció la edad materna avanzada como el criterio principal en la selección de la población con mayor riesgo de cromosopatía y se fijó, un tanto arbitrariamente, en los 35 años. Este criterio ha pervivido hasta la actualidad a pesar de haber demostrado sus grandes limitaciones, ya que permite detectar solo un 30% de las gestaciones afectadas de síndrome de Down. Por otra parte, el aumento progresivo en la edad de la población gestante ha generado un incremento notable del número de procedimientos invasivos basándose en una edad materna avanzada.

La media de la edad materna en el momento de la gestación en la población estudiada de casos fue de 34,8 años y en el caso de los controles fue de 31,1 años. Estas diferencias observadas son significativas, datos que son de esperar puesto que la edad materna se incluye como marcador de riesgo en el cálculo del cribado combinado del primer trimestre. En las sociedades desarrolladas se viene produciendo en los últimos años un retraso en la edad de las gestantes, de modo que de una edad materna media de 27 años en la década de los 70 del siglo xx, se ha pasado a una edad media de más de 30 años al comienzo del siglo xxi. Estos cambios en la edad materna media de la población originan un incremento de la prevalencia al nacimiento de las cromosopatías. En el estudio de Krantz et al. incluían el 76,6% de gestantes mayores de 35 años, porcentaje similar al encontrado por Aenas et al. que era de 60,6% de gestantes de más de 35 años.

De los antecedentes maternos previos a la gestación que hemos estudiado en nuestro estudio, la incidencia de HTA es similar en ambos grupos, mientras que en el caso de la DM, hay una incidencia algo mayor en el grupo de casos, un 2,2%, aunque este dato no es estadísticamente significativo. No se ha encontrado ningún trabajo que estudiara antecedentes maternos previos a la gestación.

De las complicaciones maternas registradas durante el embarazo solo la diabetes gestacional aparece con una frecuencia mayor en las gestaciones del grupo de casos (7 casos frente a ninguno entre los controles). El resto de las complicaciones analizadas (CIR, preeclampsia, oligoamnios) tienen una incidencia similar en ambos grupos. En el estudio

multicéntrico de Dugoff et al., donde se incluían un total de 34,271 gestaciones, estudiaban las complicaciones obstétricas en aquellas gestantes con disminución de la PAPP-A, aumento de  $\beta$ hCG o aumento de la TN, y como consecuencia de ello obtenían un resultado positivo en el cribado del primer trimestre. En este estudio concluye que de las complicaciones obstétricas revisadas, solo el CIR es significativo en el grupo de gestantes con cribado positivo. Sin embargo, en el trabajo de Kwik et al. se muestra una asociación significativa entre las gestantes con cribado positivo por disminución de la PAPP-A y el desarrollo de complicaciones durante el embarazo como hipertensión gestacional, CIR y diabetes gestacional<sup>10,13</sup>.

La distribución por semanas en el momento del parto presenta diferencias pero no son significativas. El mayor porcentaje hallado en nuestro estudio se encuentra en gestaciones que finalizan el parto por encima de la semana 37. En nuestro estudio, alrededor del 1% de los embarazos en el grupo de casos alcanzan la semana 33, mientras que el 10% se sitúa entre las 4 y las 36 semanas de gestación, donde tiende a situarse la edad gestacional a partir de la cual el pronóstico y la supervivencia fetales, tanto a corto como a medio plazo, mejoran significativamente. En el estudio de Dugoff et al. el porcentaje de gestaciones que finalizan por debajo de las 37 semanas fue del 6,56%, mientras que en el estudio de Krantz et al. el 10,3% parían antes de la semana 34<sup>8,10,14</sup>.

Actualmente la rotura prematura de membranas pretérmino constituye un hito de gran relevancia clínica por la alta morbilidad y mortalidad perinatal que conlleva. La RPMP ocurre en un 1% de todas las gestaciones y en alrededor del 0,65% se trata de gestaciones menores de 28 semanas; es la causa del 30-40% de los nacimientos de grandes pretérmino. En nuestra revisión el porcentaje de pacientes que ingresaba con rotura prematura de membranas pretérmino en el grupo de casos fue de 4,4% mientras que en el grupo control fue de 2%. En la mayoría de la literatura revisada no se recoge este dato, ya que casi todos los estudios incluyen el parto pretérmino y no la rotura prematura de membranas pretérmino, excepto en el trabajo de Dugoff et al. que su porcentaje es del 1%, inferior al recogido en nuestro estudio que es del 4%, aunque este dato no es estadísticamente significativo<sup>1,14-17</sup>.

El peso al nacimiento también influye de manera decisiva en el pronóstico fetal. La media del peso al nacer en los casos fue de  $3.057 \pm 534$  g y en los controles fue de  $3.211 \pm 497$  g. No se ha realizado control post-natal de los recién nacidos de madres con índice de riesgo superior a nuestro valor de corte, con sus consiguientes limitaciones<sup>13,18</sup>.

## Conclusiones

De las complicaciones maternas registradas durante el embarazo la diabetes gestacional aparece con una frecuencia mayor.

La mayoría de las gestantes finalizan el parto por encima de las 37 semanas y mediante parto por vía vaginal.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Macintosh MC, Iles R, Teisner B, Sharma K, Chard T, Grudzinskas JG, et al. Maternal serum human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A, markers for fetal Down syndrome at 8-14 weeks. *Prenat Diagn.* 1994;14:203-8.
2. Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. Maternal serum free beta-hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2000;20:390-4.
3. Spencer K, Bindra R, Nicolaides KH. Maternal weight correction of maternal serum PAPP-A and free beta-hCG MoM when screening for trisomy 21 in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2003;23:851-5.
4. Wald N, Piedra R, Cuckle SA, Grudzinskas JG, Barkai G, Brambati B, et al. First trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein A and placental protein 14 in Down syndrome. *BMJ.* 1992;305:28.
5. Kagan KO, Anderson JM, Anwandter G, Neksasova K, Nicolaides KH. Screening for triploidy by the risk algorithms for trisomies 21, 18 and 13 at 11 weeks to 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn.* 2008;28:1209-13.
6. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:31-5.
7. Sepulveda W, Wong AE, Dezerega V. First-trimester ultrasonographic screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency and nasal bone. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1040-5.
8. Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:14-8.
9. Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:957-62.
10. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. Association of extreme first trimester free human chorionic gonadotropin, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1452-8.
11. Palomaki GE, Haddow JE. Maternal serum alpha-fetoprotein, age, and Down syndrome risk. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:460-3.
12. Brameld KJ, Dickinson JE, O'Leary P, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B, et al. First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48:529-35.
13. Kwik M, Morris J. Association between first trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003;43:438-42.
14. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and free human chorionic gonadotropin and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1446-51.
15. Brambati B, Macintosh MCM, Teisner B, Maguiness S, Shrimanker K, Lanzani A, Bonacchi I, et al. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A in the first trimester in association with abnormal karyotype. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:324-6.
16. Zimmermann R, Hucha A, Saldovali G, Binkert F, Achermann J, Grudzinskas JG. Serum parameters and nuchal translucency in first trimester screening for fetal chromosomal abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:1009-14.
17. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med.* 1999;341:461-7.
18. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor JM, et al. First trimester placentation and risk of antepartum stillbirth. *JAMA.* 2004;292:2249-54.