

Marcadores 13

Ecográficos y Bioquímicos

en el 1^{er} Trimestre de Embarazo
Semana 11-14

Colección de Medicina
Fetal y Perinatal

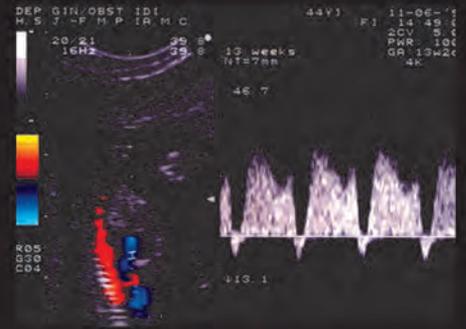
Manuel Gallo (España)
Alexandra Matias (Portugal)



Incluye CD

Editores invitados

Teresa Rodrigues (Portugal), Carla Ramalho (Portugal),
Teresa Loureiro (Portugal), Luís Díaz (Venezuela),
José Ramón Andérica Herrero (España),
María Ángeles Rodríguez (España),
Mónica Echevarría (España), Ana Espinosa (Argentina),
Sérgio Castedo (Portugal), Nuno Montenegro (Portugal),
Carmina Comas (España)



Marcadores **13** Ecográficos y Bioquímicos

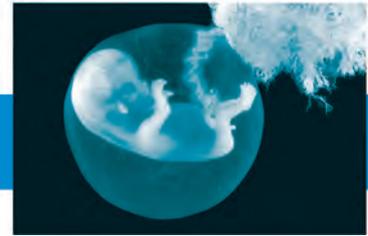
en el 1^{er} Trimestre de Embarazo - Semana 11-14
Colección de Medicina Fetal y Perinatal

Dres. Manuel Gallo y Alexandra Matias



2012





Presentación general de la colección

Esta colección de Medicina Fetal y Perinatal, que me honro en dirigir y coordinar, es el resultado final de mi actividad profesional, a través de una larga andadura por mi querida Latinoamérica. Desde que en el año 1979 tuve la oportunidad de vivir una beca postdoctoral en el CLAP de Montevideo, Uruguay, comenzando así una trayectoria en el mundo de la Medicina Perinatal bajo la dirección del maestro de maestros, el Prof. Roberto Caldeyro Barcia, hasta el día de la fecha, he tenido la fortuna de poder visitar a todos mis colegas y amigos de todos los países hermanos de Latinoamérica (sin excepción), en más de 150 ocasiones. Los que me conocéis bien, sabéis que, con orgullo, digo siempre que me considero un latinoamericano nacido en España.

A lo largo de mis múltiples y placenteros viajes por Latinoamérica, he tenido la oportunidad de conocer a personas, colegas y amigos, que unían, a una profunda calidad humana, una extraordinaria formación profesional en el terreno de la Medicina Fetal y Perinatal. Me han honrado con su amistad, con su exquisita hospitalidad latina, única e incomparable, y me han regado de su ciencia, bien trabajada, sólida y, a veces, lamentablemente, no bien conocida más allá de las fronteras del mundo científico hispano.

He de reconocer, y así lo hago, con mucho gusto (utilizando esta maravillosa frase que tanto me gusta oír cuando voy a Latinoamérica), que viajando como docente para participar durante estos 30 años, en congresos y

reuniones científicas, siempre he aprendido algo nuevo, enseñado por mis colegas y amigos, tanto profesores como alumnos, en todas y cada una de las actividades científicas en las que tuve el placer de participar en forma activa, tras el honor recibido, como español, de ser invitado.

El nivel científico, el conocimiento y la formación de los profesionales de la América Latina, en el terreno de la Medicina Fetal y Perinatal, es sencillamente extraordinario y de un altísimo nivel y así ha de ser, en justicia, conocido y reconocido, como ya, de hecho, lo es a través de toda la magnífica obra científica y pionera, realizada por autores latinoamericanos y diseminada por toda Iberoamérica y el resto del mundo.

A través de esta colección de Medicina Fetal y Perinatal, queremos aportar un granito de arena más, con un proyecto conjunto de un grupo de profesionales de primerísimo nivel de toda Iberoamérica, a los que agradezco de todo corazón su inestimable dedicación y colaboración y cuya dirección y coordinación general me llena de orgullo y la considero un altísimo reto profesional y un auténtico honor.

Componen la colección una serie de volúmenes dedicados a la Medicina Fetal y Perinatal, cuyos títulos y editores invitados puede encontrar el lector en la contraportada de este libro, en relación con los números que ya están en proceso de realización y algunos de ellos totalmente finalizados, esperando el turno correspondiente. Nuestra idea es lanzar un volumen cada 4 meses, no ne-

cesariamente en el orden establecido, y los contenidos de los volúmenes de la colección están siempre abiertos a las sugerencias de los lectores y a las decisiones conjuntas del equipo de Dirección del proyecto, los componentes de la Dirección adjunta y la Dirección y Coordinación General de la colección.

El equipo de Dirección está compuesto por los siguientes miembros: Mario Palermo (Argentina), Francisco Mauad (Brasil), Samuel Karchmer (México), Rubén Quintero (EUA), Rodrigo Cifuentes (Colombia), Carlos Bermúdez (Venezuela) y Ernesto Fabre (España).

La Dirección adjunta, la savia nueva que debe tomar el relevo, corre a cargo de los siguientes miembros: Ana Marcela Espinosa (Argentina), Adilson Cunha Ferreira (Brasil), Rafael González de Agüero (España), Miguel Ruoti (Paraguay), Marcelo Aguilar (Argentina), Luis Díaz (Venezuela) y Pedro Beltrán (México).

Los editores iberoamericanos, que serán los editores invitados para los distintos volúmenes de la colección, son los siguientes: Alexandra Matías (Portugal), Miguel Octavio Sosa (Venezuela), Alberto Sosa (Venezuela), Juan Carlos Mannara (Argentina), Edson Nunes de Moráís (Brasil), Justo Alonso (Uruguay), Hernán Muñoz (Chile), Purificación Tavares (Portugal), Raúl Sánchez (R. Dominicana), Renato Sá (Brasil), Ana Bianchi (Uruguay), Moisés Huaman (Perú), Paulino Vigil (Panamá),

Teresa Leis (México), Javier Svetliza (Argentina), Juan Carlos Melchor (España), Juan Carlos Santiago (España) y Domingo Ramos (España).

Este magnífico grupo de colaboradores, con una amplia representación de la mayoría de los países de Iberoamérica, no es un grupo cerrado, sino dinámico y abierto a otras posibles y deseables incorporaciones (la unión siempre hace la fuerza) a lo largo del desarrollo del proyecto.

El precio de los libros es lo más ajustado posible, gracias a la Editorial AMOLCA, que ha realizado un impresionante esfuerzo humano, material y económico. Además, incluimos como novedad un CD-ROM con las diapositivas en PowerPoint de cada uno de los capítulos con objeto de hacer más fácil y útil para el lector la comprensión de los contenidos.

El objetivo final de todos y cada uno de los integrantes de este proyecto es que esta colección le sea de utilidad al lector y consultor en su actividad profesional. Ojalá sepamos y podamos conseguirlo. Nos haríais enormemente felices.

Manuel Gallo

Dirección y Coordinación General

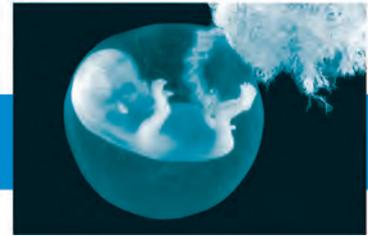
Rio de Janeiro y Caracas, 21 de Septiembre de 2008



Dedicatoria

A la mujer iberoamericana, cuya salud, bienestar y conocimiento es el objetivo final de todos y cada uno de nosotros.





Presentación y agradecimientos del Volumen 13

Les presentamos el Volumen 13 de la Colección de Medicina Fetal y Perinatal, dedicado a los marcadores ecográficos y bioquímicos del I Trimestre del Embarazo (semana 8-14).

En los seis grandes capítulos de los que consta el Volumen 13, intentamos exponer los principios del cribado en diagnóstico prenatal, el estado actual del síndrome de Down, los marcadores ecográficos de I trimestre y sus novedades, los marcadores bioquímicos y sus novedades, el embarazo múltiple en el cribado prenatal y finalmente el control de calidad en el cribado de I trimestre, con lo cual creemos presentar de una forma muy actual y clara la situación actual en relación al cribado o *screening* de primer trimestre de embarazo.

Agradecemos muy sinceramente a todos los autores de los capítulos, en los que una vez más toda Iberoamérica está representada, en la elaboración de este libro, su esfuerzo, trabajo, dedicación e ilusión en la elaboración de los mismos, así como la magnífica aportación científica de sus diferentes grupos de trabajo.

Al Sr. Cortés, Presidente de AMOLCA, por hacer una realidad este sueño de un amplio grupo de perinatólogos iberoamericanos de publicar esta colección de Medicina Fetal y perinatal. Al Sr. Santa Cruz, editor en jefe, y a todo el maravilloso equipo de la editorial AMOLCA, por su magnífico trabajo y dedicación.

Como es habitual en nuestra colección, se incluye un CD-ROM con todas las presentaciones de diapositivas en PowerPoint, de cada uno de los capítulos del libro, con objeto de hacer más fácil y útil para el lector la comprensión de los contenidos del mismo. Nuestro único deseo es que les sea de utilidad.

Los editores
Alexandra Matias
Manuel Gallo



Colaboradores

ALEXANDRA MATIAS

Profesora Agregada Asociada
Asistente Hospitalaria Graduada
Centro de Diagnóstico Prenatal - Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital de S. João - Facultad de Medicina de la Universidad de Oporto
Al. Prof. Hernâni Monteiro
4200 Oporto, Portugal
almatias@mail.telepac.pt

NUNO MONTENEGRO

Profesor Agregado Asociado
Director del Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital de S. João - Facultad de Medicina de la Universidad de Oporto
Al. Prof. Hernâni Monteiro
4200 Oporto, Portugal
namontenegro@hsjoao.min-saude.pt

JOSÉ RAMÓN ANDÉRICA HERRERO

Licenciado en Medicina y Cirugía
Facultativo Especialista de Área en Obstetricia y Ginecología en el Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España
Adscrito a la Unidad de Diagnóstico Prenatal
Unidad de Diagnóstico Prenatal de Centro Gutenberg Málaga, España
maruboren@gmail.com

M^a ÁNGELES RODRÍGUEZ

Especialista en Obstetricia y Ginecología
Médico Adjunto del Instituto Universitario Dexeus de Barcelona
Sección de Medicina Fetal. Instituto Dexeus
Barcelona, España

MÓNICA ECHEVARRÍA

Especialista en Obstetricia y Ginecología
Médico Adjunto del Instituto Universitario Dexeus de Barcelona
Sección de Medicina Fetal. Instituto Dexeus
Barcelona, España

CARMINA COMAS

Especialista en Obstetricia y Ginecología
Directora de I+D+i del Departamento de Obstetricia y Coordinadora de la Sección de Medicina Fetal
Instituto Universitario Dexeus de Barcelona. Instituto Dexeus. Barcelona, España
carcomas@dexeus.com

CARLA RAMALHO

Asistente Hospitalaria
Centro de Diagnóstico Prenatal - Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital de S. João - Facultad de Medicina de la Universidad de Oporto
Al. Prof. Hernâni Monteiro 4200 Oporto, Portugal
carlaramalho@med.up.pt

TERESA RODRIGUES

Profesora Auxiliar
Asistente Hospitalaria
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital de S. João
Facultad de Medicina de la Universidad de Oporto
Al. Prof. Hernâni Monteiro
4200 Oporto, Portugal
rodriguesteresa7@gmail.com

TERESA LOUREIRO

Asistente Hospitalaria
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital de S. João - Facultad de Medicina de la
Universidad de Oporto
Al. Prof. Hernâni Monteiro
4200 Oporto, Portugal
tereloureiro@yahoo.com.br

SÉRGIO CASTEDO

Profesor Asociado de Genética Médica
Genética Médica y Diagnóstico Prenatal
Oporto, Portugal
scastedo@netcabo.pt

ANA ESPINOSA

Directora del Instituto de Diagnóstico MATERSUR,
Bahía Blanca, Argentina
draanaespinosa@gmail.com

MARIO PALERMO

Jefe del Departamento Materno-Infantil
Hospital Nacional Prof. Posadas
Profesor Adjunto de Obstetricia y Ginecología de la
Universidad de Buenos Aires
Director de Diagnomed
Buenos Aires, Argentina
mariopalermo@sadipt.com.ar

MARÍA ADELAIDA VÉLEZ GARCÍA

Residente de IV año de Ginecología y Obstetricia
Universidad Libre Seccional Cali (Colombia)
madelaida8@gmail.com

LISANDRO RESTREPO

Médico Residente de IV año
Universidad Libre Seccional Cali (Colombia)
lisandrorestrepoo@yahoo.com

MIGUEL RUOTI COSP

Profesor Asistente Cátedra de Ginecología y Obstetricia
Facultad de Ciencias Médicas (FCM)
Universidad Nacional de Asunción (UNA)
Coordinador Asistencial Departamento de Medicina
Perinatal FCM, UNA
Presidente Sociedad de Diagnóstico Prenatal del
Paraguay (SODIAPP)
Secretario General de la Sociedad Iberoamericana de
Diagnóstico y Tratamiento Prenatal (SIADTP)
mruoticosp@gmail.com

TITO GRHUN

Facultad de Ciencias Médicas (FCM)
Universidad Nacional de Asunción (UNA)
Paraguay

MANUEL GALLO

Director del Instituto de Medicina Fetal Andaluz
(IMFA)
Clínicas «Victoria» (Málaga) y «Elviria» (Marbella)
Ex-Jefe de la Unidad de Medicina Fetal
Hospital Universitario Materno-Infantil «Carlos Haya»
Málaga, España
Presidente de Honor de la Sociedad Iberoamericana de
Diagnóstico y Tratamiento Prenatal (SIADTP)
mgallov@telefonica.net

LUIS DÍAZ GUERRERO

Centro de Diagnóstico Prenatal
Profesor Adjunto del Centro de Entrenamiento en
Ultrasonografía Perinatal (CEUSP)
Unidad de Terapia Fetal, Hospital Metropolitano del
Norte, Valencia, Venezuela
Valencia, Venezuela
luisdiazg@hotmail.com



Contenido

Capítulo 1

Principios básicos de detección y diagnóstico prenatal 1
Teresa Rodrigues

Capítulo 2

Síndrome de Down: el paradigma en cuestión .. 7
Carla Ramalho

Capítulo 3

Marcadores ecográficos del I trimestre 15

3.1. Translucencia de nuca 16
Teresa Loureiro

3.2. Ductus venoso 24
Alexandra Matias y Luís Díaz

3.3. Huesos de la nariz 32
José Ramón Andérica Herrero

3.4. Regurgitación tricuspídea 38
María Ángeles Rodríguez, Mónica Echevarría, Carmina Comas

3.5. Otros marcadores ecográficos de cromosopatías y de malformaciones congénitas en el 1^{er} trimestre de embarazo. 43
Ana Espinosa, Manuel Gallo y cols.

Capítulo 4

Marcadores bioquímicos: lo que hay de nuevo en el 1^o trimestre 71
Ana Torgal, Sérgio Castedo

Capítulo 5

Embarazo múltiple: ¿Qué detectar? 77
Alexandra Matias, Nuno Montenegro

Capítulo 6

Control de calidad en el cribado prenatal de aneuploidías. 87
Carmina Comas, Mónica Echevarría, M^a Ángeles Rodríguez, Joan Sabrià



5

Embarazo múltiple: ¿Qué detectar?

Alexandra Matias
Nuno Montenegro

AMOLCA
PARA UNA PRÁCTICA EXITOSA

¿QUÉ ES EL RASTREO?

El rastreo se basa en la aplicación sistemática, a una población aparentemente saludable, de una prueba o investigación, con el objetivo de identificar individuos con un riesgo suficientemente importante de contraer una enfermedad específica, de manera de beneficiarse de la evaluación complementaria o acción preventiva directa.

Esto implica la consideración de varios supuestos:

- La historia natural de la enfermedad debe ser conocida
- La enfermedad debe tener una frecuencia apreciable
- La prueba debe tener pocos falsos positivos (alta especificidad)
- La prueba debe tener pocos falsos negativos (alta sensibilidad)
- Simple, seguro y fiable
- Beneficios superiores a los riesgos
- Equidad en el acceso
- Aceptabilidad clínica, social y ética

Siempre que una prueba de rastreo es positiva, después de ser debidamente informados, la pareja debe tener la posibilidad de realizar una prueba diagnóstica.

DETECCIÓN VERSUS DIAGNÓSTICO DE ANEUPLOIDÍAS

El síndrome de Down es la anomalía cromosómica autosómica más prevalente en la raza humana (1 en 800) y representa casi 50% de todas las aneuploidías. La detección de aneuploidías basada sólo en la edad materna está definitivamente superada. Desde el final de los años 1980, el riesgo basal para un embarazo único pasó a ser recalculado en función de los resultados de varias pruebas de detección (ecográficas y/o bioquímicas).

Inicialmente se introdujo la selección basada en la cuantificación de varios productos fetoplacentarios en la circulación materna (rastreo bioquímico) (Merkatz y cols., 1984; Wald y cols., 1988). En la década de 1990, se inició la era de la detección ecográfica del 1^o trimestre, combinando la translucencia de la nuca (Nicolaidis y

cols., 1992; Snijders y cols., 1998), ducto venoso (Matias y cols., 1988) y hueso de la nariz (Cicero y cols., 2001) con una sensibilidad de 92% para una tasa de falsos positivos de 5%.

A partir de 2000, estos marcadores fueron combinados nuevamente con marcadores bioquímicos (β -hCG libre y PAPP-A) a las 11-13 semanas, de manera de aumentar la sensibilidad a 95% y disminuir la tasa de falsos positivos a 2% (Nicolaidis y cols., 2005).

DETECCIÓN EN EMBARAZOS GEMELARES

La detección de anomalías cromosómicas en embarazos gemelares implica problemas clínicos, éticos y morales que deben ser tenidos en consideración:

- Los métodos de detección de trisomía 21 comúnmente aplicados a los embarazos únicos, tales como el análisis de marcadores bioquímicos tienen menores tasas de detección en el embarazo múltiple;
- Ante la presencia de un «resultado» bioquímico positivo, no hay forma de distinguir cuál es el feto que pudiese estar afectado;
- Las pruebas invasivas realizadas en gemelos son técnicamente más difíciles y puede haber dificultades en garantizar que el tejido fetal obtenido es seguramente de fetos diferentes;
- Existe un riesgo aumentado de pérdida fetal inherente a la realización de una prueba invasiva en gemelos;
- Puede ser discutido cuál es la prueba invasiva más adecuada en gemelos;
- La reducción fetal puede plantear problemas de manejo de la técnica por riesgo aumentado para el cegemelo.

La detección bioquímica proporciona un riesgo específico del embarazo y no riesgo específico del feto, mientras que la utilización de marcadores ecográficos permite obtener un riesgo específico para cada feto. Más allá de esta diferencia de eficacia entre los dos tipos de marcadores, todavía hay que considerar que la tasa de detección de rastreo en gemelos es siempre menor (cerca de 80%, aunque más elevada para gemelos monocoriónicos) y la

tasa de falsos positivos es más elevada (10% para gemelos dicoriónicos y 13% para gemelos monocoriónicos). El tipo de corionicidad no afecta, sin embargo, el nivel de hormonas maternas. Los gemelos resultantes de reproducción medicamente asistida (RMA) muestran un patrón hormonal diferente que tiene que ser tomado en cuenta cuando se realiza el cálculo de riesgo en gemelos (Cheng y cols., 2010).

¿SERÁ QUE EL PROCESO DE DIVISIÓN DE LOS GEMELOS INTERESA?

Los gemelos representan cerca de 1% de todos los embarazos y los gemelos monocigotos (MZ) ocurren en un tercio de los embarazos gemelares. Claramente, es la corionicidad y no la cigocidad lo que determina los resultados perinatales. La cigocidad se refiere al tipo de concepción, mientras que la corionicidad traduce el tipo de placentación, dependiendo de la altura a la que ocurre la división de los óvulos fertilizados.

El primer paso para el diagnóstico prenatal y triaje de embarazos múltiples es el diagnóstico de la corionicidad (el estándar de oro para el diagnóstico de corionicidad corresponde a la identificación de la señal T a las 10-14 semanas). Aunque fetos del mismo sexo y una placenta única sugieren fuertemente monocigotía, son insuficientes para probarlo. Sólo la evaluación del ADN por técnicas de biología molecular permite la correcta determinación de la cigotía.

a) Gemelos dicigóticos ≈ placentación dicoriónica

La probabilidad general que un embarazo múltiple pueda contener un feto aneuploide está directamente relacionada con su cigotía. En el embarazo de gemelos dicigóticos, cada feto tiene un riesgo independiente de aneuploidías, es decir, el riesgo de anomalías cromosómicas para cada gemelo relacionado con la edad materna es el mismo que en embarazos únicos, pero la posibilidad que un feto esté afectado por un defecto cromosómico es dos veces más elevada que en los embarazos únicos. En embarazos de gemelos dicigóticos, el riesgo específico del

embarazo es calculado por la suma de las estimaciones de riesgo individual para cada feto. El riesgo de que ambos fetos estuviesen afectados es un evento muy raro, correspondiendo al riesgo de feto único elevado al cuadrado. Sin embargo, en condiciones de mayor riesgo, tales como enfermedades autosómicas recesivas, el riesgo puede ser tan elevado como 1 a 16. Por ejemplo, en una embarazada de 40 años con un riesgo de tener un feto afectado por trisomía 21 de 1 en 100 (basado en la edad materna), tratándose de un embarazo de gemelos dicigóticos, el riesgo de tener un feto afectado sería de 1 en 50 ($1:100 + 1:100$), mientras que el riesgo que ambos fetos estén afectados es de 1:10.000 ($1:100 \times 1:100$). Finalmente, hay que tener en consideración que como la tasa de gemelos dicigóticos aumenta con la edad materna, la proporción de embarazos gemelares con defectos cromosómicos es mayor que en embarazos únicos.

GEMELOS DICIGÓTICOS (PLACENTACIÓN DICORIÓNICA) (FIG. 1)

- Cada feto tiene un riesgo independiente de aneuploidía.
- El riesgo de anomalías cromosómicas por edad materna para cada género = $2 \times$ feto único
- Riesgo específico del embarazo = sumatoria del riesgo individual de cada feto

b) Gemelos monocigóticos ≈ placentación monocoriónica

En embarazos de gemelos monocigóticos, el riesgo que un feto esté afectado por trisomía 21 en función de la edad materna es igual al riesgo de un embarazo único, y el riesgo que un feto esté afectado es el mismo que el riesgo del otro. Este hecho no considera la posibilidad remota de la existencia de gemelos monocigóticos heterocariotípicos resultantes de la no disyunción mitótica después de la división del cigoto. Hay reportes ocasionales de gemelos monocigóticos discordantes para anomalías de los cromosomas sexuales o autosomas, tal como la existencia de un síndrome de Turner y un síndrome de Klinefelter en gemelos MZ.



Figura 1. Embarazo con placentación dicoriónica diamniótica a las 11 semanas y 5 días. Se verifica la discrepancia de translucencia de la nuca (A = 1,1 mm y B = 5,7 mm) con flujo inverso en el feto B. el feto A mostró un cariotipo normal y el feto B presentaba trisomía 21.

GEMELOS MONOCIGÓTICOS (PLACENTACIÓN MONOCORIÓNICA) (FIG. 2)

- El riesgo para cada feto es el mismo que el riesgo del otro.
- El riesgo de anomalías cromosómicas por edad materna para cada feto = g. unifetal
- Riesgo específico del embarazo = media de la TN medida de cada feto

La proporción relativa entre gemelos dicigóticos espontáneos y gemelos monocigóticos es de alrededor de 2:1 y, por lo tanto, la prevalencia de anomalías cromosómicas en por lo menos un feto en un embarazo gemelar sería de cerca de 1,6 veces mayor que en embarazos únicos. Si la cigotia es desconocida, el riesgo de existir por lo menos un feto aneuploide es cerca de cinco tercios del riesgo de un feto único. Este cálculo se basa en el hecho de que un tercio de todos los pares de gemelos son monocigóticos (Rodis y cols., 1990).

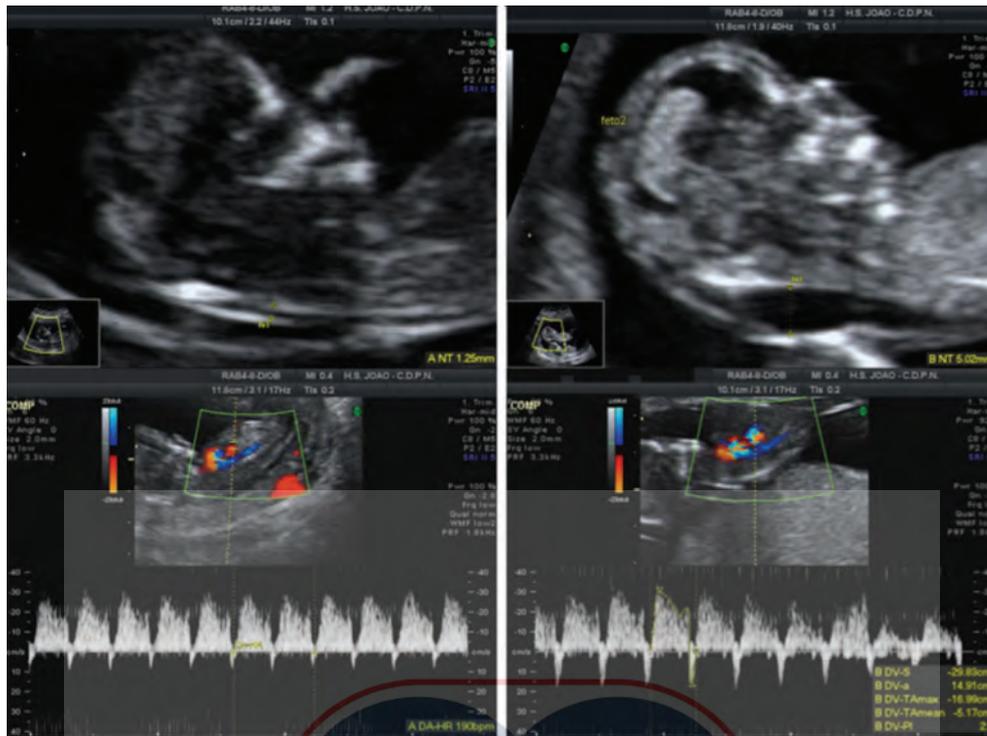


Figura 2. Embarazo con placentación monocoriónica diamniótica a las 11 semanas y 5 días. Se verifica discrepancia de la translucencia de la nuca ($A = 1,25 \text{ mm}$ y $B = 5,0 \text{ mm}$) con flujo inverso en ambos fetos. El cariotipo fue normal para ambos fetos que desarrollaron síndrome de transfusión feto-fetal estadio II a las 17 semanas.

Al calcular el riesgo de múltiples de orden superior, la estimación del riesgo es realizada multiplicando el riesgo de un embarazo de feto único por el número de gemelos (Jenkins y Wapner, 2000, Maymom y cols., 2000). Este método asume una corionicidad única exclusiva para cada feto, aunque la monocigotía ocurra más frecuentemente de lo que se esperaría en los embarazos resultantes de RMA (Blickstein y cols., 1999).

Por lo tanto, el asesoramiento relacionado a la detección de trisomía 21 en gemelos debería estar basado en la cigotía aunque clínicamente sea más viable hacerlo basado en la corionicidad (Spencer y cols., 2008; Linskens y cols., 2009). Esta es, sin embargo, una simplificación, ya que, al contrario de todos los embarazos monocoriónicos que corresponden siempre a gemelos monocigóticos, sólo 90% de los embarazos dicoriónicos corresponde a gemelos dicigóticos.

TIPOS DE DETECCIÓN EN EL EMBARAZO MÚLTIPLE

a) Detección bioquímica

La detección bioquímica de la trisomía 21 en gemelos fue la primera alternativa al cálculo de riesgo basado exclusivamente en la edad materna (Wald y cols., 2003), pero presenta claramente una menor tasa de detección y mayor tasa de falsos positivos en la detección de aneuploidías fetales. En realidad, la detección bioquímica es menos eficaz que en el embarazo único, ya que los marcadores bioquímicos del gemelo normal pueden enmascarar los niveles normales del gemelo afectado, y también un resultado anómalo no consigue distinguir cuál es el gemelo afectado (Goncé y cols., 2005; Linskens y cols., 2009). La interpretación de los valores de las hormonas en el

suelo materno en los embarazos gemelares es claramente más problemática, ya que cada marcador sérico está necesariamente relacionado con el embarazo y no es específico para cada uno de los fetos. Como la detección bioquímica en gemelos está aún en fase experimental y es menos potente que en embarazos únicos, no debe ser recomendada en la práctica clínica (Madsen y cols., 2010).

Cuando se analiza la distribución de marcadores séricos en función de la corionicidad se verificó que esta está alterada (Linskens y cols., 2009; Gjerris y cols., 2009). Para las β -hCG, las MoM deberían ser divididas por un factor de 2,023, mientras que para la PAPP-A son necesarios dos factores diferentes: 2,192 para los gemelos dicoriónicos y 1,788 para los gemelos monocoriónicos, ya que los valores de PAPP-A son más bajos en los embarazos monocoriónicos (Spencer y cols., 2008).

Más allá de la corionicidad, la detección bioquímica está también afectada en el embarazo múltiple por la etnia, existencia de la diabetes previa al embarazo, hábitos tabáquicos y reproducción medicamente asistida.

También vale la pena mencionar que los niveles de hormonas maternas pueden estar alterados en presencia del *vanishing twin*. Si existe un feto desvitalizado pero con longitud craneocaudal medible, los niveles de PAPA-A están aumentados (mediana = 1,317) mientras que los niveles de β -hCG (mediana = 1,024) permanecen sin alteración (Spencer y cols., 2010), de tal manera que la eficacia de la PAPP-A en la detección de trisomía 21 cae de 85% a 75%.

b) *Translucencia de la nuca*

La evaluación por ecografía de la translucencia de la nuca (TN) permitió calcular el riesgo específico de trisomía 21 para cada uno de los fetos. Se verificó que la distribución de las medidas de las TN en fetos con trisomía 21 era semejante en los gemelos y en los embarazos únicos (Pandya y cols., 1995; Sebire y cols., 1996). La medición de la TN en gemelos en el primer trimestre fue descrita por Sebire, y a pesar que la evaluación ecográfica puede ser más difícil por la posición fetal, presenta un resultado comparable al embarazo único, aunque con una tasa ligeramente más elevada de falsos positivos. Más allá de eso, esta técnica tiene potencial para estimar el riesgo de cada

feto, lo que permite seleccionar la mejor prueba invasiva para diagnóstico.

En un embarazo de gemelos con placentación dicoriónica, los gemelos son dicigóticos en alrededor de 90% de los casos, lo que significa que uno de los fetos, o, más raramente, ambos fetos, pueden estar afectados. Ambos fetos tienen un riesgo independiente, de manera que es razonable la sumatoria de los riesgos en función de las mediciones de la TN. El 10% de los embarazos monocigóticos gemelares con placentación dicoriónica tendrá un riesgo calculado de manera incorrecta por la suma en lugar de la media de los riesgos. Sin embargo, el efecto final sobre el desempeño del rastreo será poco significativo.

En un embarazo de gemelos con placentación monocoriónica, ambos fetos estarán o no afectados. Por consiguiente, es conveniente tomar la media de las dos mediciones de TN, de manera que la única estimación de riesgo pueda ser calculada (método de la media).

En uno de los primeros estudios de detección de trisomía 21 en gemelos involucrando 448 embarazos gemelares, la TN fue medida en cada uno de los fetos y el riesgo fue estimado combinando la TN con la edad materna. El TN fue superior al percentil 95 para la edad gestacional en 65 de 896 fetos (7,3%), incluyendo 88% de aquellos con trisomía 21 (Sebire y cols., 1996). Ocho de los nueve fetos afectados por trisomía 21 fueron detectados por TN aumentada, con una sensibilidad de 88%, comparada con la tasa de sensibilidad obtenida en embarazos únicos. Respecto a la tasa de falsos positivos, se verificó que esta era más elevada en los embarazos monocoriónicos (8,4%) que en los embarazos dicoriónicos (5,4%). En realidad, la prevalencia de TN aumentada a las 10-14 semanas de embarazo en los embarazos monocoriónicos fue dos veces superior a la descrita para embarazos únicos, y concomitantemente, la probabilidad de desarrollar síndrome de transfusión fetofetal en estos gemelos con TN aumentada estaba aumentada 3,5 veces (Sebire y cols., 1997, 2000; Matias y cols. 2000). Considerando que los embarazos monocoriónicos no presentan una mayor prevalencia de anomalías cromosómicas, la mayor prevalencia de TN aumentada en estos gemelos puede estar asociada a disfunción cardíaca precoz. Este hallazgo fue más recientemente demostrado por Cheng y cols. (2010) que demostraron que la diferencia de TN entre gemelos monocoriónicos es mayor (0,65

$\pm 0,43$ mm) que entre los gemelos dicoriónicos ($0,49 \pm 0,23$ mm).

En los embarazos múltiples de más de dos, la única posibilidad confiable de realizar detección de trisomía 21 específica para cada gemelo es la medición de la TN (Maymon y cols., 1999). En este estudio se verificó no sólo que era posible y reproducible medir la TN, sino también que los valores de la TN fueron similares en ambos grupos ($1,41 \pm 0,41$ mm y $1,35 \pm 0,39$ mm, respectivamente, y $0,87 \pm 0,23$ MoM y $0,83 \pm 0,25$ MoM, respectivamente) (Maymon y cols., 1999).

c) *Huesos de la nariz*

Aunque la detección de los huesos de la nariz constituía un desafío mayor en los embarazos múltiples debido a la mayor dificultad en obtener planos adecuados de la cara, dado que es posible combinarlos con TN y detección bioquímica del 1° trimestre, se verificó que la sensibilidad para detección de trisomía 21 aumentó de 79% a 89%, manteniendo la misma tasa de falsos positivos de 5% (Cleary-Goldman y cols., 2008; Sepulveda y cols., 2009).

d) *Flujometría en el ducto venoso*

En estudios hemodinámicos efectuados en fetos con TN aumentada a las 11-14 semanas, se verificó una mayor prevalencia de flujo anormal en el ducto venoso (DV) en fetos con cromosomopatías, con o sin defectos cardíacos, probablemente relacionada con disfunción cardíaca (Montenegro y cols., 1997; Matias y cols., 1998; Maiz y cols., 2008, 2009). Estos resultados están de acuerdo con las alteraciones hemodinámicas encontradas en el síndrome de transfusión feto-fetal (STFF) en fases más tardías del embarazo.

Hallazgos ecográficos relacionados con las alteraciones ecográficas hemodinámicas relacionadas con el STFF pueden estar presentes a las 11-13 semanas y manifestarse como TN aumentada en el gemelo receptor. Estudios anteriores mostraron que en el embarazo monocoriónico, la TN y el ducto venoso pueden reflejar un desequilibrio hemodinámico en la circulación entre ambos gemelos (Matias y cols., 2000, 2005). En los embarazos gemelares monocoriónicos, existe una discordancia de TN entre

ambos fetos de 20% o más en alrededor de 25% de los casos. Este hallazgo está asociado a un riesgo de desarrollo de STFF o muerte fetal precoz de alrededor de 30%. Si la discordancia fuera inferior a 20%, entonces el riesgo de complicaciones es inferior a 10%.

Más recientemente, Matias y cols. (2010) demostraron que la combinación de TN discordantes ($> 20\%$) y flujo anormal en el DV en por lo menos uno de los fetos, aumentaba la probabilidad de desarrollar STFF en 21 veces.

COMBINACIÓN DE LA TN Y MARCADORES BIOQUÍMICOS PARA LA DETECCIÓN DE TRISOMÍA 21 A LAS 11-14 SEMANAS: ¿EL ESTÁNDAR DE ORO?

Considerando que la detección bioquímica por sí sola no consigue identificar específicamente el feto en riesgo de síndrome de Down en un embarazo múltiple, parece razonable combinar edad materna, marcadores bioquímicos y TN (Souza y cols., 2000). En este estudio modelo se demostró que la detección bioquímica incrementaba 5% la tasa de detección obtenida con la utilización exclusiva de la TN, ofreciendo así una tasa de detección para el síndrome de Down de cerca de 80% en comparación con los 90% obtenidos en los embarazos únicos. Ofreciendo la detección combinada a embarazadas con embarazos gemelares ($n = 230$) a lo largo de tres años, Spencer y Nicolaides (2003, 2008) verificaron cuatro casos con discordancia interfetal para trisomía 21, tres de los cuales fueron identificados por detección combinada.

Curiosamente, la prueba combinada es más discriminativa en embarazos monocoriónicos que en los dicoriónicos, ya que en los embarazos dicoriónicos el nivel medio de los marcadores séricos estará artificialmente alterado por el gemelo afectado, mientras que en los embarazos MC no hay dilución de los marcadores séricos en un embarazo afectado.

CONCLUSIONES

La detección de trisomía 21 en embarazos múltiples, combinando ecografía fetal y marcadores séricos mater-

nos, en el primero y/o segundo trimestre es viable e incluso eficaz (tasa de detección de 80% a expensas de aumento de falsos positivos) (Wald y cols., 2003). Hasta que más datos estén disponibles en estudios más amplios sobre la distribución de los marcadores bioquímicos en gemelos concordantes o discordantes para trisomía 21, la evaluación de la TN para cada feto debe ser el factor decisivo para el cálculo de riesgo. En el embarazo de gemelos dicigóticos, el cálculo de riesgo debe ser calculado basado en la suma de las estimaciones del riesgo individual para cada feto. En gemelos monocigóticos, el riesgo debe ser calculado basado en la media geométrica de las dos mediciones de TN, no olvidando que la tasa de falsos positivos es más elevada que en los embarazos únicos. Sin embargo, la tasa de detección basada en la TN será siempre cerca de 10% inferior a aquella obtenida en embarazos únicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Blickstein I, Verhoeven HC, Keith LG. Zygotic splitting after assisted reproduction. *N Engl J Med* 1999; 340: 738-739
- Bush MC, Malone FD. Down syndrome screening in twins. *Clin Perinatol* 2005; 32(2): 373-86
- Cheng PJ, Huang SY, Shaw SW, Hsiao CH, Kao CC, Chueh HY, Hsieh TT. Difference in nuchal translucency between monozygotic and dizygotic spontaneously conceived twins. *Prenat Diagn* 2010; 30(3): 247-50
- Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358:1665-1667
- Cleary-Goldman J, Rebarber A, Krantz D, Hallahan T, Saltzman D. First-trimester screening with nasal bone in twins. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199(3): 283.e1-3
- 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(1): 55-62
- Goncé A, Borrell A, Fortuny A, Casals E, Martínez MA, Mercadé I, Cararach V, Vanrell JA. First-trimester screening for trisomy 21 in twin pregnancy: does the addition of biochemistry make an improvement? *Prenat Diagn*. 2005; 25(12): 1156-61
- Jenkins TM, Wapner RJ. The challenge of prenatal diagnosis in twin pregnancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 87-92
- Linskens IH, Spreeuwenberg MD, Blankenstein MA, van Vugt JM. Early first-trimester free beta-hCG and PAPP-A serum distributions in monozygotic and dichorionic twins. *Prenat Diagn*. 2009 Jan; 29(1): 74-8.
- Madsen H, Ball S, Wright D, Tørring N, Petersen O, Nicolaides K, Spencer K. A re-assessment of biochemical marker distributions in T21 affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Sep 27, 2011; 37 (1): 38-47
- Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides K.H. Screening for chromosomal defects at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 380-384
- Matias A, Montenegro N, Areias J.C. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monozygotic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11-14 weeks? *Twin Res* 2000, 3: 65-70
- Matias A, Ramalho C, Montenegro N. Search for hemodynamic compromise at 11-14 weeks in monozygotic twin pregnancy: is abnormal flow in the DV predictive of twin-to-twin transfusion syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18 (2): 79-86
- Matias A, Montenegro N, Loureiro T, Cunha M, Duarte S, Freitas D, Severo M. Screening for twin-twin transfusion syndrome at 11-14 weeks of pregnancy: the key role of ductus venosus blood flow assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35(2): 142-8
- Maymon R, Dreazen E, Rozinsky S et al. The feasibility of nuchal translucency measurement in higher order multiple gestation achieved by assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999; 14: 2102-5
- Maymon R, Jauniaux E. Down's syndrome screening in pregnancies after assisted reproductive techniques: an update. *Reprod Biomed Online*. 2002; 4(3): 285-93
- Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum α -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-94
- Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. Increased nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 265-8
- 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-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(3): 221-6.
- Pandya PP, Hilber F, Snijders RJM et al. Nuchal translucency thickness and crown-rump length in twin pregnancies with chromosomally normal fetuses. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 565-8
- Rodis JF, Egan JF, Craffey A, Ciarleglio L, Greenstein RM, Scozza WE. Calculated risk of chromosomal abnormalities in twin gestations. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1037-1041
- Sebire NJ, D'Ercole C, Hughes K, Carvalho M, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of

- gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 86-9
- Sebire NJ, Snijders RJM, 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
- Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 2008-2010
- Sepulveda W, Wong AE, Casasbuenas A. Nuchal translucency and nasal bone in first-trimester ultrasound screening for aneuploidy in multiple pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33(2): 152-6
- Snijders RJM, Noble P, Sebire JN, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351: 343-346
- 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. *Prenat Diagn* 2008; 28(1): 49-52
- Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: a review of three years experience. *Br J Obstet Gynecol* 2003; 110: 276-80
- Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders RJM, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet* 1999; 13:231-237
- Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free β -hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn* 2000; 20: 91-95
- Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *Br Med J* 1988; 297: 883-7
- Wald NJ, Rish S, Hackshaw AK. Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2003; 23: 588-592

