

**COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS Y ECOGRÁFICOS
IMPLEMENTADOS EN EL TAMIZAJE DE CROMOSOMOPATÍAS DURANTE EL
PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO, EN UNA MUESTRA DE MUJERES EN
BOGOTÁ ENTRE EL 2014-2018**

Autores:

María Alejandra Gutiérrez A.

María Fernanda Hernández A.

Andrés Felipe Hernández V.

Laura Catalina Jiménez

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

BOGOTÁ

2019

**COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS Y ECOGRÁFICOS
IMPLEMENTADOS EN EL TAMIZAJE DE CROMOSOMOPATÍAS DURANTE EL
PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO, EN UNA MUESTRA DE MUJERES EN
BOGOTÁ ENTRE EL 2014-2018**

Autores:

M. Alejandra Gutiérrez A

María Fernanda Hernández A

Andrés Felipe Hernández V

Laura Catalina Jiménez M

Directoras:

Ximena Romero I

Montserrat Uriel C

Asesor:

Jeadran Malagón

**TRABAJO DE GRADO COMO REQUISITO PARA OBTENER TÍTULO DE MÉDICO
CIRUJANO**

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Grupo de investigación Medicina Materno Fetal y Ginecología El Bosque

Investigación pregrado

Salvedad de responsabilidad institucional

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.



Agradecimientos

Un agradecimiento a Dios, sin el nada sería posible. A todas aquellas personas que de manera directa o indirecta formaron parte de nuestro trabajo de grado. A nuestros tutores que fueron la piedra angular y el soporte para el desarrollo de este trabajo de grado. Por su dedicación, tolerancia y empeño durante este proceso infinitas gracias. También todas aquellas personas parte del estudio “*Validez Diagnóstica De Las Pruebas Predictoras De Preeclampsia Y Restricción Del Crecimiento Intrauterino En Gestantes Colombianas. Estudio Multicéntrico. Una Propuesta Para La Disminución De La Morbilidad Y Mortalidad Materna Y Perinatal En Colombia*”, quienes compartieron parte de su trabajo, para que este estudio se pudiera realizar. Por último, a nuestras familias por el apoyo y amor incondicional, que nos motiva a cumplir nuestros sueños y metas.

CONTENIDO

1.	Introducción	1
2.	Planteamiento del problema	3
3.	Justificación	4
4.	Marco teórico	6
4.1.	Epidemiología	6
4.2.	Tamizaje precoz	7
4.3.	Historia	8
4.4.	Marcadores bioquímicos y ecográficos	11
5.	Objetivo general	14
6.	Objetivos específicos	14
7.	Hipótesis	
7.1.	Nula	15
7.2.	Alternativa	15
8.	Aspectos metodológicos	
8.1.	Tipo de estudio	16
8.2.	Población	16
8.3.	Muestreo	16
8.4.	Criterios de elegibilidad	
8.4.1.	Criterios de inclusión	16
8.4.2.	Criterios de exclusión	17
8.5.	Variables estudiadas	17
8.5.1.	Variables sociodemográficas maternas	17
8.5.2.	Variables clínicas materna	17

8.5.3. Marcadores bioquímicos en sangre materna	18
8.5.4. Marcadores ecográficos fetales	18
8.6. Análisis estadístico	18
8.7. Consideraciones éticas	19
9. Resultados	20
9.1. Variables o características maternas	20
9.2. Variables o características fetales	21
9.3. Comportamiento de las variables	23
10. Discusión	28
11. Conclusiones	33

TABLAS

Tabla 1: Características de la población.....	22
Tabla 2: Variables bioquímicas	23
Tabla 3: Variables ecográficas cuantitativas	23
Tabla 4: Variables ecográficas cualitativas	25

Resumen

Objetivo: Describir el comportamiento de los marcadores ecográficos y serológicos implementados en el tamizaje de cromosomopatías durante el primer trimestre de gestación en una muestra de maternas en Bogotá.

Método: Se realizó un estudio descriptivo observacional dentro de un estudio multicéntrico prospectivo donde se estudiaron 566 maternas durante la semana 11 a 14 de gestación entre 2014-2018, seis de las cuales presentaron embarazo gemelar, por lo que se estudiaron 572 fetos. Se analizó el comportamiento de las variables ecográficas y serológicas, realizando una comparación entre los resultados obtenidos en la muestra con los descritos en la literatura internacional.

Resultados: Los valores de los marcadores serológicos y ecográficos utilizados en el tamizaje presentaron un comportamiento similar respecto los parámetros de normalidad, por otro lado, el comportamiento del ductus venoso presentó una asociación estadísticamente significativa con la edad gestacional. La translucencia nuchal presentó una asociación estadísticamente significativa con el índice de masa corporal (IMC) materno y la edad gestacional. La fracción libre de la beta de la gonadotropina coriónica humana (β -HCG libre) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) presentaron una relación significativa con el IMC materno. El factor de crecimiento placentario (PIGF), tuvo un comportamiento independiente frente a las variables maternas evaluadas.

Conclusiones: Los marcadores serológicos y ecográficos utilizados en el tamizaje de cromosomopatías durante el primer trimestre de la gestación en la muestra de la población colombiana estudiada, evidenciaron una relación significativa entre las características maternas frente a los marcadores implementados (β -HCG libre y PAPP-A), y presentaron un comportamiento similar respecto a la literatura internacional. A excepción, del PIGF, el cual tuvo un comportamiento independiente, correlación no descrita en la literatura revisada.

Palabras claves: Marcadores genéticos, Tamizaje, Ultrasonografía, Primer trimestre del embarazo, translucencia nuchal.

Abstract

Objective: To describe the behavior of the ultrasound and serological markers used in the screening of chromosomopathies during the first trimester of pregnancy, in a sample of pregnant women in Bogotá.

Methods: An observational descriptive study was conducted within a prospective multicentric study with 566 pregnant women studied during 11 to 14 weeks of pregnancy between 2014-2018. Six of them presented twin pregnancy, therefore 572 fetuses were studied. The behavior of the ultrasound and serological variables were analyzed, comparing the results obtained in the sample with those described in the literature.

Results: Serological and ultrasound markers used in the screening, showed a similar behavior with respect to the parameters of normality. On the other hand, the behavior of the ductus venosus had a significant statistical relation with the gestational age. The nuchal translucency showed a statistically significant association with the maternal body mass index (BMI) and gestational age. The free fraction of beta subunit of human chorionic gonadotropin (free β -hCG) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) had a significant relationship with maternal BMI. As well, the placenta growth factor had an independent relation with the other evaluated maternal variables.

Conclusions: The serological and ultrasound markers used in the chromosomopathies screening during the first trimester of pregnancy in the sample of Colombian population studied, showed a significant relationship between maternal characteristics versus the markers implemented (free β -HCG and PAPP-A) and those had a similar behavior with the international literature. With the exception of the PIGF, which had an independent behavior, a correlation not described in the literature reviewed.

Key words: Genetic Markers, Screening, Ultrasonography, First trimester of Pregnancy, Nuchal Translucency

1. INTRODUCCIÓN

Las cromosomopatías son alteraciones en el número o estructura de los cromosomas. Se clasifican en aneuploidías numéricas y estructurales, donde la etiología de dichas variaciones es un defecto en la disyunción o ausencia de la separación de los cromosomas homólogos, principalmente en la primera división meiótica de la ovogénesis (1). Existen diferentes factores de riesgo predisponentes a estas anomalías como los antecedentes de cromosomopatías en embarazos previos, antecedentes de aborto y de óbitos fetales. Sin embargo, el 54% de las anomalías cromosómicas se presentan en gestantes mayores de 35 años (2), ya que con los años se pierden reguladores del ciclo celular aumentando su probabilidad (1).

El diagnóstico de las cromosomopatías se realiza con el cariotipo fetal, a partir de una muestra del líquido amniótico o biopsia de las vellosidades coriónicas (1). No obstante, dichos procedimientos son de carácter invasivo, con un riesgo global estimado de 0,5 - 1,5% de pérdida de embarazo, durante los tres trimestres del embarazo (2); razón por la cual se han desarrollado pruebas prenatales de tamizaje no invasivas con una elevada tasa de detección, permitiendo identificar maternas con un alto riesgo de presentar cromosomopatías fetales, disminuyendo así la necesidad de realización de pruebas invasivas en maternas con bajo riesgo (1, 3).

En el mundo, las cromosomopatías causan alrededor de 270.000 muertes en recién nacidos durante los primeros 28 días de vida y son la segunda causa de muerte. En Colombia, las malformaciones congénitas afectan del dos al tres por ciento de los nacidos vivos y corresponden a la principal causa de mortalidad en menores de un año según los indicadores básicos en salud (4). No obstante, en Colombia la mayoría de las cromosomopatías se diagnostican postnatalmente y tan solo el 21,5% de recién nacidos con anomalías cromosómicas son diagnosticados de manera oportuna (4).

Según la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, la materna debe ser valorada inicialmente por la enfermera jefe y el médico general, quienes identifican factores de riesgo y definen la necesidad o no de remisión a gineco-obstetricia (5), con el fin de solicitar pruebas adicionales y realizar el seguimiento a los embarazos de alto riesgo. Dentro de los exámenes complementarios, el Ministerio de Salud y Protección Social recomienda la implementación de la ecografía entre la semana 11 y 14, para establecer la edad gestacional según la biometría fetal, identificar embarazos múltiples y malformaciones fetales mediante la translucencia nuchal (NT) (6). No obstante, el uso de los marcadores ecográficos (translucencia nuchal, ausencia o hipoplasia del hueso nasal, ductus venoso y regurgitación tricuspídea) y serológicos (proteína plasmática A asociada al embarazo, subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana y factor de crecimiento placentario), no han sido en su totalidad incluidos por la guía de control prenatal y factores de riesgo de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá - Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología, para el control del embarazo para el tamizaje de cromosomopatías durante el primer trimestre el embarazo (5).

Lo anterior se debe a que el tamizaje del primer trimestre de embarazo para cromosomopatías no se encuentra dentro del Plan Obligatorio de Salud (7), debido a que no hay estudios que respalden el uso de este tamizaje en nuestra población, motivo por el que se debe demostrar si los marcadores tienen un comportamiento similar en la población colombiana frente a poblaciones donde se ha validado el tamizaje prenatal para cromosomopatías.

2. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

Las cromosomopatías son causa importante de muerte perinatal y discapacidad infantil en el mundo, algunas de ellas pueden ser detectables de manera precoz mediante tamizaje o screening de cromosomopatías durante la semana 11 a 14 de gestación. Estas pruebas utilizan marcadores de características maternas, como la edad materna, marcadores bioquímicos y ecográficos (8).

Dicho screening prenatal tiene una alta tasa de detección y reduce el requerimiento de realizar pruebas invasivas en población de bajo riesgo y de esta forma disminuir la tasa de complicaciones, como la pérdida de la gestación, entre otras (2). En Colombia, el tamizaje de cromosomopatías no se encuentra incluido dentro del Plan Obligatorio de Salud rutinaria y protocolariamente, por lo cual es fundamental promover la investigación acerca del tamizaje de cromosomopatías durante el primer trimestre de embarazo en Colombia, brindando la importancia al diagnóstico temprano de cromosomopatías y a la posibilidad de realizar intervenciones de forma oportuna.

3. JUSTIFICACIÓN

El avance de la ciencia y la tecnología han permitido el desarrollo de diversos métodos de tamizaje precoz de múltiples patologías; entre ellas las cromosomopatías, proporcionando la identificación de manera no invasiva de las maternas con alto riesgo de presentar fetos con alteraciones cromosómicas para, si es necesario, posteriormente realizar pruebas diagnósticas, disminuyendo la necesidad de la realizar métodos invasivos en gestaciones con bajo riesgo (1, 3).

Actualmente se estima que 7,9 millones de niños presentan algún tipo de malformaciones congénitas a nivel mundial, lo que corresponde al seis por ciento de todos los nacimientos y se incrementa debido a diagnósticos realizados de forma tardía (9). En Colombia, según la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, la segunda causa de mortalidad en menores de 28 días y menores de cinco años fueron las malformaciones congénitas, donde afectan a uno de cada 33 nacidos vivos y causa 3,2 millones de discapacidades al año (10).

Adicionalmente, las cromosomopatías generan discapacidad a nivel cognitivo, visual, auditivo y físico. El reporte publicado en 2006 por March of Dimes informó que 40,5% de los niños con malformaciones congénitas presentan discapacidades permanentes (9), lo cual no solo tiene un impacto en la familia, sino también en la sociedad y economía de un país.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, es claro que un tamizaje precoz de cromosomopatías durante el primer trimestre de embarazo puede clasificar a las maternas de acuerdo al riesgo de presentar alteraciones cromosómicas y evitar la realización de procedimientos invasivos en primera instancia a todas las maternas (11). Dado que en Colombia este tamizaje completo (tamizaje ecográfico más marcadores bioquímicos) no se encuentra dentro del Plan Obligatorio de Salud, es importante validar si los marcadores utilizados y descritos por la literatura, tienen un

comportamiento similar en la población colombiana, razón por la cual, en este trabajo de grado, se realizará un análisis descriptivo de los marcadores bioquímicos y ecográficos utilizados en el tamizaje de cromosomopatías entre la semana 11 y 14 de embarazo en una muestra de mujeres del 2014-2018 en Bogotá.

4. MARCO TEÓRICO

La base genética de la vida humana se resume en la unión de 46 cromosomas los cuales 23 son procedentes de la madre y los 23 del padre, los cuales, al fusionarse y combinarse, permiten las diferentes manifestaciones fenotípicas que caracterizan al ser humano. Dichos procesos están sujetos a varios puntos de regulación que favorecen su desarrollo óptimo. Sin embargo, es posible que se presenten errores en la división celular, causando alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas, ya sea en la línea germinal o somática, teniendo como resultado la aparición de cromosomopatías. Los trastornos cromosómicos hacen parte de las enfermedades genéticas, las cuales representan una importante proporción de malformaciones congénitas, retardo mental y alteraciones en la reproducción, así como en la patogenia del cáncer (1).

4.1 EPIDEMIOLOGÍA

Las anomalías congénitas son relativamente frecuentes en la reproducción humana, aproximadamente el 50-60% de los abortos son causados por alteraciones cromosómicas (12). En el 2015 en Colombia, se reportaron 5010 casos de cromosomopatías, donde 20,83% de los niños menores de cinco años fallecieron a causa de dichas alteraciones, afectando del dos al tres por ciento de los nacidos vivos (4).

La cromosomopatía más común se conoce como aneuploidía y representa una alteración en la cantidad de cromosomas, bien sea por exceso o por defecto del número de cromosomas (13). Las trisomías son las principales causas de aneuploidías, siendo la más conocida y frecuente, el Síndrome de Down (Trisomía 21), donde se aproxima que en 1 de cada 650 recién nacidos vivos lo presenta. Adicionalmente, 1 de cada 484 - 917 varones presenta Síndrome Klinefelter, 1 de cada 2.000 de sexo

femenino Síndrome de Turner, 1 de cada 3.600-10.000 trisomía 18 o Síndrome de Edwards y 1 de cada 10.000 trisomía 13 o Síndrome de Patau (14).

Existen signos ecográficos típicos de cada síndrome los cuales pueden ser identificados en la mayoría de casos por imágenes ultrasonográficas, las cuales permiten la sospecha de cada cromosomopatía. Sin embargo, el diagnóstico se realiza por medio de un estudio citogenético mediante amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas; las cuales según estudios internacionales reportan que, aproximadamente el 50% de los casos identificados prenatalmente corresponden a trisomía 21, el 25% a trisomía 13 o 18, 10% a monosomía, cinco por ciento triploidías y 10% a otros defectos cromosómicos (15).

Adicionalmente, se estima que la prevalencia global de anomalías cromosómicas en nacidos es de 0,6 a 4,5%, donde en su mayoría son incompatibles con la vida desde las primeras semanas de gestación. En países como España, donde actualmente la interrupción del embarazo es legal, las cifras manifiestan una disminución en la prevalencia de Síndrome de Down en nacidos vivos del 1,49/1.000 en el año 1976 al 1,09/1.000 en el 1988, lo cual sugiere un notable impacto de la introducción del diagnóstico prenatal y la interrupción voluntaria del embarazo (IVE). Aproximadamente el 54% de las anomalías cromosómicas se presentaron en gestantes mayores de 35 años, donde del total de gestantes con diagnóstico de cromosomopatías durante dicho periodo de tiempo, el 56% optaron por IVE (2).

4.2 TAMIZAJE PRECOZ

El screening para cromosomopatías tiene como objetivo la aplicación sistemática de métodos que permiten identificar las maternas con un alto riesgo de presentar fetos con cromosomopatías en el embarazo actual (2). Dicho screening es una prueba no invasiva que se realiza por medio de la combinación de dos marcadores bioquímicos: β -HCG libre y PAPP-A con marcadores ecográficos,

como la translucencia nuchal (NT), dicho examen se debe realizar durante las semanas 11 a 14 de gestación permitiendo calcular el riesgo individual (16, 17). Los resultados de estos marcadores, junto con la edad materna son analizados en la mayor parte del tiempo por el software patentado por el Doctor Kypros H. Nicolaides; el cual, mediante un método logarítmico, determina el riesgo de cada embarazo (18). Cada software utiliza unas medianas preestablecidas internacionalmente, dado a que en ocasiones las medianas locales son diferentes a las pre-instauradas, idealmente cada centro debería establecer sus medianas evitando así mediciones de riesgo erróneas (16). Si al obtener el resultado, la paciente presenta alto riesgo de tener un feto con cromosomopatía, se irá escalonando el manejo prenatal hasta realizar métodos invasivos que precisen el diagnóstico genético si es necesario, y si la paciente así lo desea (18).

El cribado logarítmico determina que toda materna tiene un cierto riesgo de que el feto presente una anomalía cromosómica, donde el riesgo inicial o a priori depende de la edad materna y la edad gestacional. Adicionalmente, el riesgo individual paciente-específico se calcula multiplicando el riesgo a priori por una serie de cocientes de probabilidad, que dependen del resultado de pruebas de cribado llevadas a cabo en el primer trimestre del embarazo (18).

4.3 HISTORIA

Inicialmente alrededor de los años 70, se usaba la edad materna como factor de riesgo aislado para cromosomopatías. Dado que se evidenció que la tasa de riesgo de trisomía 21 en mujeres de 20 años es de 1 entre 1000, de trisomía 18 es de 1 entre 2500, de trisomía 13 es de 1 entre 8000; mientras que, a la edad materna de 35 años, la tasa de riesgo de trisomía 21 es de 1 entre 250, de trisomía 18 es de 1 entre 600, de trisomía 13 es de 1 entre 1800 (19). Al encontrarse que el 30% de las trisomías 21 se encontraban asociadas al grupo etario de mujeres mayores de 35 años, se consideró como un grupo

de alto riesgo para trisomías. El uso de este método como forma de screening tiene una tasa de detección de 30% con una tasa de falsos positivos del cinco por ciento (19).

Posteriormente, en los años 80 se encontró que las aneuploidías se asocian a valores alterados de productos feto placentarios en sangre materna, dentro de los cuales se encuentran la β -HCG libre (fracción libre de la beta de la gonadotropina coriónica humana) y PAPP-A (proteína A plasmática asociada al embarazo); los cuales pueden ser ajustados según la edad, la raza, el peso, entre otras variables mediante múltiplos de la mediana (MoM). En un principio los biomarcadores serológicos eran medidos en sangre materna en el segundo trimestre de embarazo, dentro de los cuales se encontraban la inhibina A, el estradiol y HCG (gonadotropina coriónica humana) y la AFP (alfa-fetoproteína) los cuales, al combinarse con la edad materna se aumentaban la tasa de detección hasta un 60 a 65% (19).

En los años 90, se cambió el enfoque de investigación de los biomarcadores del segundo al primer trimestre de embarazo, los cuales, al realizarse precozmente, mejoran la oportunidad diagnóstica y la toma de decisiones. De igual manera se encontró que la PAPP-A, tiene como pico de cambio la semana nueve-diez en relación con un embarazo euploide, haciendo que sus valores sean más específicos al ser medidos en el primer trimestre (19).

Por otro lado, en 1886 Langdon Down observó marcadores tales como la piel del cuello, que se observaba ensanchada y alargada en comparación con individuos sin dicha cromosomopatía, desde entonces se relaciona este exceso con la acumulación de líquido subcutáneo en la nuca, el cual se visualiza en la ultrasonografía como un aumento en la translucencia nuchal (NT) entre las semanas 11 y 13 de gestación y hoy en día es usado como marcador ecográfico fetal en los individuos con la trisomía 21 (19).

Años después, al identificar que no existía aparente correlación entre los marcadores serológicos y la NT, se decide combinar ambos métodos de screening y de esta forma lograr identificar el 90% de la trisomía 21 con un rango de falsos positivos del 5% (19).

El tamizaje prenatal inicialmente dirigido a la trisomía 21, identificaba un alto riesgo ante el aumento en la edad materna y en la translucencia nuchal, junto con disminución de la PAPP-A, teniendo una tasa de detección de un 90% con una tasa de falsos positivos del 5%. Sin embargo, evidenció que la trisomía 18 y 13 tenían un comportamiento similar, con tasas de detección del 75%, por lo que se decidió que el tamizaje también era útil para la detección de estas dos aneuploidías. Adicionalmente, con la implementación de algoritmos dirigidos a cada una de las trisomías, donde se evidencian comportamientos característicos tales como la disminución de la β -HCG libre, en la trisomía 13 y 18, mientras que en la trisomía 21 la β -HCG libre se eleva; aumentando así la tasa de detección del tamizaje prenatal hasta un 95% (20).

A partir del año 2000, se encontraron relevantes otros marcadores ecográficos como la ausencia del hueso nasal, la impedancia del flujo en el ductus venoso y la regurgitación tricuspídea. Se evidenció que al combinar estos nuevos marcadores junto con los serológicos mencionados anteriormente y la NT, la tasa de detección aumentaba hasta el 96% con una tasa de falsos positivos del 2,5% (20). La combinación con el factor de crecimiento placentario (PIGF) permitió disminuir el rango de falsos positivos hasta un 1,3% (20).

Hasta el día de hoy estos son los marcadores que constituyen el screening combinado que se usan para la identificación en las gestantes con alto riesgo de tener un feto con aneuploidías (19).

4.4 MARCADORES BIOQUÍMICOS Y ECOGRÁFICOS

Como se ha descrito, en la actualidad se cuentan con dos tipos de marcadores: bioquímicos y ecográficos. Dentro de los marcadores bioquímicos se encuentra la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) la cual hace parte de la superfamilia de las metaloproteinasas, producida por el trofoblasto y secretada al suero materno, con el nombre de PAPP-A con un peso de aproximadamente 500 kDa (14, 21). Usualmente en el embarazo se encuentra aumentada, hasta 150 veces la basal, sin embargo, en cromosomopatías como la trisomía 21, 13, 18 y aneuploidías sexuales puede llegar a verse disminuida (21).

Otro marcador implementado es la fracción libre de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -HCG libre), la cual hace parte de una de las dos subunidades de dicha molécula, sintetizada en el trofoblasto. Hace parte de la superfamilia de las glicoproteínas y tiene un tamaño de 36,7 kDa, una de sus subunidades, la B, está codificada por seis genes, los cuales se encuentran en el cromosoma 19. Su función es mantener la esteroidogénesis de cuerpo lúteo hasta que la placenta pueda suplir esta función. Sus valores se encuentran aumentados en las trisomías 21 y disminuidos en trisomías 13, 18 y aneuploidías sexuales (17).

Cabe resaltar que estos valores varían de acuerdo con la edad gestacional en la que se tome la muestra, los datos anteriormente mencionados se basan en la literatura correspondiente al primer trimestre de gestación (22).

El factor de crecimiento placentario (PlGF) es una glicoproteína dimérica glicosilada, expresada únicamente en la placenta, que pertenece al grupo de factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), donde una de sus principales funciones es generar la viabilidad de células endoteliales e intervenir en procesos de angiogénesis y regulación trofoblástica de la invasión de las arterias espirales maternas. Se estudió por primera vez en la placenta, más tarde en corazón y pulmón. Este factor de crecimiento puede formar cuatro tipos de especies de ARNm (ARN mensajero), en humanos

la especie PlGF-1 es la que suele presentarse, mientras que la PlGF-2 solo se ha encontrado en ratones (23). La tendencia esperada de las concentraciones de PlGF en maternas sin fetos con cromosomopatías es un aumento paulatino durante los dos primeros trimestres de embarazo, con un pico máximo en 29-32 semanas de gestación, disminuyendo posteriormente (24, 25).

Dentro de los marcadores ecográficos está la translucencia nuchal, siendo esta visualizada en ecografía aumentada en los fetos con alto riesgo de cromosomopatías. Este marcador ecográfico corresponde a la acumulación fisiológica y transitoria de líquido en la región nuchal fetal, el cual es producido embriológicamente por el sistema linfático paracervical (22). Dicho exceso de líquido tiende a resolverse posteriormente, sin embargo, en algunos casos este progresa a edema o higroma quístico, nombre que recibe durante segundo y tercer trimestre (13, 18, 22, 26, 27). Entre un 20-40% de los fetos con trisomía 21 presentan aumento de la translucencia nuchal (28). Es de vital importancia, tener en cuenta el tamaño del engrosamiento más no el aspecto del líquido, ya que es posible estandarizar los resultados a partir de una medida, pero no los de una apariencia subjetiva (18, 22).

La ausencia del hueso nasal ha sido otro marcador implementado. La osificación de dicho hueso se genera en la cápsula del cartílago nasal (26), la cual es posible observar en un corte sagital de cara donde se visualiza el maxilar superior sin el cigomático. La no visualización del hueso nasal o una medida por debajo del percentil 2,5 se considera como un marcador de riesgo para la trisomía 21; sin embargo, esto puede variar de acuerdo con la raza. El 60-70% de los fetos con trisomía 21 presenta ausencia del hueso nasal, mientras que sólo el dos por ciento de los fetos sin cromosomopatías presenta dicha condición. La ausencia o hipoplasia del hueso nasal, relacionado con la NT y marcadores serológicos durante el primer trimestre, aumentan la detección de cromosomopatías en el 90% (22), debido a que dicha alteración no se presenta en otras cromosomopatías (28).

El ductus venoso es un shunt o cortocircuito que permite el paso de sangre oxigenada desde la vena umbilical hacia la circulación coronaria y cerebral por medio de un agujero en la aurícula izquierda, denominado foramen oval. El flujo anormal del ductus venoso durante el primer trimestre de embarazo se ve asociado a anomalías cromosómicas y a cardiopatías. Se ha visto que en el 80% de los niños con trisomía 21 hay alteración del flujo del ductus (18).

La regurgitación tricuspídea, es un hallazgo encontrado por medio de estudio Doppler, el cual se presenta en el 65% de fetos con trisomía 21, en el 30% de las trisomías 18 y el seis por ciento de los fetos sin cromosomopatías (8, 22). Su etiología es bastante cuestionada, se considera que puede ser causada por el aumento en la precarga o de la poscarga del ciclo cardiaco. Es llamado marcador ecográfico de segunda línea, ya que se considera que estos se aplican en una segunda fase del tamizaje, al igual que el ductus venoso y el hueso nasal (8).

5. OBJETIVO GENERAL

Describir el comportamiento de los marcadores bioquímicos y ecográficos utilizados en el screening prenatal de primer trimestre de embarazo, en una muestra de la población de Bogotá en mujeres entre el 2014 y el 2018.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar socio demográficamente las mujeres gestantes, incluidas en el estudio.
2. Describir estadísticamente el comportamiento de los marcadores bioquímicos: β -HCG libre, PAPP-A y PlGF en la muestra de pacientes dentro del estudio.
3. Describir estadísticamente el comportamiento de los marcadores ecográficos: translucencia nuchal, ausencia del hueso nasal, ductus venoso e insuficiencia tricuspídea; en la muestra de pacientes dentro del estudio.

7. HIPÓTESIS

7.1 HIPÓTESIS NULA

El comportamiento de los marcadores bioquímicos y ecográficos del tamizaje de primer trimestre en nuestro país similar a la población europea y norteamericana.

7.2 HIPÓTESIS ALTERNA

El comportamiento de los marcadores bioquímicos y ecográficos del tamizaje de primer trimestre en nuestro país diferente a la población europea y norteamericana.

8. ASPECTOS METODOLÓGICOS

8.1 TIPO DE ESTUDIO

El presente proyecto de investigación corresponde a un estudio descriptivo observacional realizado sobre los datos de un estudio prospectivo multicéntrico sobre mujeres gestantes.

8.2 POBLACIÓN

El estudio se realizó en una población de mujeres en primer trimestre de embarazo (entre semana 11 y 14 de gestación) en la ciudad de Bogotá (Colombia) entre los años 2014 a 2018 en donde se tomaron datos de la muestra de mujeres que participaron en el estudio “VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LAS PRUEBAS PREDICTORAS DE PREECLAMPSIA Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO EN GESTANTES COLOMBIANAS. ESTUDIO MULTICÉNTRICO. UNA PROPUESTA PARA LA DISMINUCIÓN DE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD MATERNA Y PERINATAL EN COLOMBIA”.

8.3 MUESTREO

El muestreo del estudio base fue realizado por conveniencia y en bola de nieve.

8.4 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

8.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con edad gestacional entre la semana 11-14 de embarazo.
- Pacientes gestantes mayores de 14 años al momento del ingreso.

8.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con amenaza de aborto.
- Pacientes quienes no completaron el tamizaje.

8.5 VARIABLES ESTUDIADAS

Todas estas variables se pueden ver reflejadas en la tabla descripción de variables, que se pueden ver en Anexo 1. Recolectadas gracias el instrumento de recolección de datos, descrito en el Anexo 2 y Anexo 3.

8.5.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS MATERNAS:

- Grupo étnico al que pertenece la madre
- Nivel socioeconómico
- Edad materna

8.5.2 VARIABLES CLÍNICAS MATERNAS:

- Edad gestacional en el momento de la realización de la ecografía.
- Número de fetos en la gestación.
- Antecedentes médicos personales y familiares
- Antecedentes personales de cromosomopatías.
- Antecedentes familiares de cromosomopatías.
- Antecedentes tóxicos: tabaquismo, exposición a agentes teratogénicos.
- Antecedentes ginecológicos: abortos previos, paridad.
- Examen físico: tensión arterial, frecuencia cardiaca materna, peso, talla, IMC, altura uterina.

8.5.3 MARCADORES BIOQUÍMICOS EN SANGRE MATERNA:

- PAPP-A
- β -HCG libre
- PIGF

8.5.4 MARCADORES ECOGRÁFICOS FETALES:

- Translucencia nucal
- Hueso nasal
- Ductus venoso
- Insuficiencia tricuspídea

Los datos clínicos de las pacientes y los marcadores bioquímicos en sangre materna fueron tomados el mismo día en el que se realizó la ecografía entre la semana 11 y 14, siendo analizadas mediante DELFIA XPRESS® (PerkinElmer Inc).

8.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el estudio analítico de los datos obtenidos se utilizó el software SPSS® 22.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0; IBM Corp, Armonk, N.Y., USA), donde se compararon las variables ecográficas y serológicas con cinco ítems: edad gestacional, edad materna, antecedente de cromosomopatías e IMC, con el objetivo de identificar si existe o no asociación con las variables, razón por la cual se realizaron pruebas estadísticas específicas para cada variable, dependiendo de su cualidad cuantitativa o cualitativa.

Con el objetivo de determinar la normalidad de la variable, teniendo en cuenta que no todas las variables siguen una curva de normalidad, se deciden utilizar pruebas no paramétricas para hacer la

comparación entre las variables. Por lo anterior, para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Sperman, para variables cualitativas con variables cuantitativas se utilizó la prueba de U de Mann Whitney y por último para la comparación de variables cualitativas con variables cualitativas se aplicó la prueba de Chi Cuadrado.

8.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto fue realizado bajo los principios de beneficencia, respetando las decisiones de las maternas en cuanto al uso de información, por medio del respeto, siendo ellas cada una autónoma de la decisión de participar en el estudio. Adicionalmente se tuvo en cuenta la declaración de Helsinki para la realización del mismo, teniendo como base fundamental el bienestar, la salud y los derechos de las pacientes que participaron en este estudio (29).

Con el fin de proteger los datos de identidad de las maternas que participaron en el estudio se anonimiza a la paciente con el fin de proteger su identidad, adicionalmente, las personas que participaron en el estudio y que tuvieran en su poder los datos de las historias clínicas, previo a obtener la información, firmaron un documento legal asegurando completa confidencialidad de la información de cada paciente y en dado caso de incumplir dicho compromiso se tendrían implicaciones judiciales, amparado bajo la resolución 8340 de 1993 artículo 8. “En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo, sujeto de investigación, identificándose sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice” (30).

Adicional, esta investigación no presenta riesgo alguno, debido a que no se realizó una intervención en las muestras de cada participante, únicamente este proyecto está basado en la revisión de los datos obtenidos en la historia clínica de acuerdo con la resolución 8340 de 1993 artículo 11 (30).

9. RESULTADOS

Posterior al análisis de las variables sociodemográficas, los marcadores bioquímicos y ecográficos usados en el tamizaje de primer trimestre, entre las 11 y 14 semanas de gestación, y recolectados durante la inclusión de las 566 gestantes, del estudio multicéntrico prospectivo base “*Validez diagnóstica de las pruebas predictoras de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino en gestantes colombianas. estudio multicéntrico. Una propuesta para la disminución de la morbilidad y mortalidad materna y perinatal en Colombia*”, se obtuvieron los resultados los cuales se presentan a continuación.

La edad media de las maternas estudiadas, fue de 27 años, con un rango entre los 14 a 44 años. Dentro de dicha población, el 96,28% (n=545) fueron mestizas, mientras que solo el 3,71% (n=21) restante eran de raza blanca o afroamericana. El nivel socioeconómico medio se presentó en el 48,23% (n=273), frente al 47,70% (n=270) bajo, sólo 4,06% (n=23) de las maternas tenían un nivel socioeconómico alto (tabla 1).

9.1 VARIABLES O CARACTERÍSTICAS MATERNAS

Dentro de los antecedentes familiares, las malformaciones se presentaron en un 13,42% (n=76) y la preeclampsia en un 19,25 (n=109).

El antecedente patológico más frecuente que las pacientes estudiadas presentaron fue la obesidad (definida por un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²) el cual se presentó en el 8,48% (n=48), seguido de hipotiroidismo en un 6,18% (n=35) y la hipertensión arterial en un 2,47% (n=14). Sin embargo, enfermedades autoinmunes como LES (Lupus eritematoso sistémico) y SAF (Síndrome anti fosfolípidos) solo se presentaron en un 0,53% (n=3).

Respecto a los antecedentes ginecoobstétricos, el 39,22% (n=222) de las maternas eran multigestantes, el 25,61% (n=145) eran multigestantes con primipaternidad, mientras que el 36,21% (n=205) de estas eran primigestantes. Dentro de este grupo de maternas tan solo el 7,42% (n=42) tuvieron un antecedente de preeclampsia, el 3,88% (n=22) de restricción de crecimiento intrauterino, mientras que el 56,71% (n=321) presentaron partos pre términos. Por otro lado, el 37,63% (n=213) tuvieron antecedente de abortos, donde el 24,02% (n=136) presentó un aborto, mientras que el 13,60% (n= 77) presentaron dos o más abortos.

Dentro de la población estudiada, el 8,30% (n=47) de las maternas tuvo exposición directa al tabaco, mientras que sólo el 0,88% (n=5) habían tenido exposición a rayos X.

Al examen físico las maternas presentaron, un peso medio de 62,1 kg dentro de un rango de 37,8 y 98,8 kg, la talla media fue de 1,59 metros (1,39 y 1,77) y un índice de masa corporal de 80 kg/m² (61,83 y 120,25). Respecto a los signos vitales, la frecuencia cardiaca media fue de 80 latidos por minuto (lpm), con un rango entre 52 y 112 lpm, una presión arterial media de 80 mmHg con un rango entre 61,83 y 120,25 mmHg y una altura uterina media de 11,61 cm con valores entre 7 y 17 cm en el momento de inclusión de las pacientes.

El valor de la PAPP-A fue estudiada en las 566 maternas, en la cual se encontró una media de 3,19 mUI/ml, con un valor rango entre 0,18 y 12,03 mUI/ml. Adicionalmente, se midió la β -HCG libre cuya media fue de 36,43 mUI/ml con un rango entre de 2,67 y 287,87 mUI/ml. Finalmente, debido a problemas de conservación de la muestra de 12 maternas, la muestra fue desechada; por lo que los resultados de la PlGF fueron analizados en 554 maternas con valores entre 0,00 pg/mL y 233,6 pg/mL, con una media de 31,26 pg/mL (tabla 2).

9.2 VARIABLES O CARACTERÍSTICAS FETALES

La frecuencia cardiaca fetal media de los 572 fetos estudiados fue de 158 lpm (latidos por minuto), con rango entre 127 y 181 lpm. Respecto a la longitud cefalocaudal, la media encontrada fue de 66,34 mm con rango entre 45 y 83,3 mm. La media de la translucencia nuchal tuvo una media de 1,60 mm con un rango entre uno rango entre 0,6 y 3,1 mm. El ductus venoso se halló con un índice de pulsatilidad (IP) medio de 0,99, entre un rango mínimo de 0,30 y un máximo 11,00 (tabla 3).

El hueso nasal se encontró presente en el 99,8% de los fetos (n=571) y solamente en un feto se presentó una ausencia de este marcador. Por último, la insuficiencia tricuspídea, no se presentó en ningún paciente de la población a estudio (tabla 4).

<i>Tabla 1. Características de la población estudio</i>		
Características maternas		% (n), media (rango)
Edad materna (años)		27,44 (14-44)
Nivel socioeconómico	Bajo	47,70 % (n= 270)
	Medio	48,23% (n= 273)
	Alto	4,06% (n=23)
Raza	Caucásica	1,94% (n= 11)
	Afroamericana	1,76% (n=10)
	Mestiza	96,28% (n= 545)

Fuente: Autores

<i>Tabla 2. Variables bioquímicas</i>			
<i>Variables Bioquímicas</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Número</i>
PAPP-A	3,19	2,02	566
β-HCG libre	36,4	27,8	566
PIGF	31,26	18,29	554

Fuente: Autores.

<i>Tabla 3. Variables ecográficas</i>		
<i>Variables Ecográficas</i>	<i>Media</i>	<i>Variación estándar</i>
Ductus venoso (Índice de pulsatilidad)	0,9878	0,46849
Translucencia nuchal (mm)	1,60	0,568

Fuente: Autores.

9.3 COMPORTAMIENTO DE LAS VARIABLES

Respecto al ductus venoso, se encontró una correlación estadísticamente significativa con la edad gestacional, presentando una relación inversamente proporcional. A su vez, se estableció una relación inversa entre el ductus venoso y el IMC, no obstante, dicha asociación no fue estadísticamente significativa. Por otro lado, no se encontraron asociaciones del ductus venoso frente al antecedente de malformaciones en la familia.

La translucencia nuchal tuvo una relación directa frente a la edad gestacional, así como la NT y el IMC materno, los cuales fueron estadísticamente significativos. Por otro lado, no se encontró relación estadísticamente significativa entre la NT y el antecedente de malformaciones en la familia.

En los resultados obtenidos no se encontró una relación significativa entre la presencia o ausencia del hueso nasal con el antecedente de abortos previos, la edad gestacional, el IMC o la edad materna. Sin embargo, se reportó una relación significativa entre la hipoplasia del hueso nasal y el antecedente de malformaciones en la familia, no obstante, dicha relación no tuvo significancia clínica debido a que dentro de la muestra únicamente un paciente presentó hipoplasia del hueso nasal.

No fue posible analizar estadísticamente en búsqueda de asociaciones entre la insuficiencia tricuspídea con los abortos previos, la edad gestacional, la edad materna y el IMC, ya que ninguno de los fetos estudiados presentó alteraciones en la válvula tricuspídea.

La β -HCG libre presentó una significancia estadística negativa frente a la edad gestacional, la edad materna y el IMC. Por otro lado, no se encontró relación con el antecedente de las pacientes con abortos previos.

Al estudiar la variable bioquímica PAPP-A, se encontró significancia estadística positiva con relación a la edad gestacional y una significancia estadística negativa con respecto a la edad materna y el IMC. Sin embargo, el antecedente de aborto y de malformaciones familiares, no presentaron una relación estadísticamente significativa.

Al correlacionar la variable bioquímica de PIGF se encontró una relación estadísticamente significativa positiva con la edad gestacional; sin embargo, los resultados con las variables edad materna, antecedentes de malformaciones familiares y el IMC no se encontró una relación estadísticamente significativa con dicha variable.

Tabla 4. Correlación de las variables

<i>Variable desenlace</i>	<i>Variable a comparar</i>	<i>Coefficiente de relación</i>	<i>Significancia bilateral (Significativa < 0,05)</i>
Ductus venoso	Edad gestacional	-0,161 (inversa)	p= 0,000 (significativo)
	Antecedente de abortos	0,104 (directa)	p= 0,013 (significativo)
	Antecedente de malformaciones	-0,036 (inversa)	p= 0,971 (no significativo)
	Edad materna	-0,003 (inversa)	p= 0,940 (no significativo)
	IMC materno	-0,004 (inversa)	p= 0,932 (no significativo)
Insuficiencia tricuspídea	Edad gestacional	No se permite hacer la relación	
	Antecedente de abortos	No se permite hacer la relación	
	Antecedente de malformaciones	No se permite hacer la relación	
	Edad materna	No se permite hacer la relación	
	IMC materno	No se permite hacer la relación	
Hueso nasal	Edad gestacional	-0,852 (inversa)	p= 0,394 (no significativo)
	Antecedente de abortos	-0,644 (inversa)	p= 0,520 (no significativo)
	Antecedente de malformaciones	308,392 (directa)	p= 0,000 (significativo)
	Edad materna	-1,610 (inversa)	p= 0,107 (no significativo)
	IMC materno	-0,733 (inversa)	p= 0,464 (no significativo)

Translucencia nual	Edad gestacional	0,243 (directa)	p= 0,000 (significativo)
	Antecedente de abortos	0,045 (directa)	p=0,287 (no significativo)
	Antecedente de malformaciones	-1,320 (inversa)	p= 0,187 (no significativo)
	Edad materna	0,054 (directa)	p= 0,194 (no significativo)
	IMC materno	0,119 (directa)	p=0,005 (significativo)
β -HCG libre	Edad gestacional	-0,295 (inversa)	p= 0,000 (significativo)
	Antecedente de abortos	0,002 (directa)	p= 0,969 (no significativo)
	Antecedente de malformaciones	-2,138 (inversa)	p= 0,033 (no significativo)
	Edad materna	-0,102 (inversa)	p= 0,014 (significativo)
	IMC materno	-0,202 (inversa)	p= 0,000 (significativo)
PAPP-A	Edad gestacional	0,360 (directa)	p= 0,000 (significativo)
	Antecedente de abortos	-0,048 (inversa)	p= 0,250 (no significativo)
	Antecedente de malformaciones	-1,005 (inversa)	p= 0,315 (no significativo)
	Edad materna	-0,167 (inversa)	p= 0,000 (significativo)
	IMC materno	-0,259 (inversa)	p= 0,000 (significativo)
PIGF	Edad gestacional	0,364 (directa)	p= 0,000 (significativo)
	Antecedente de abortos	-0,038 (directa)	p= 0,369 (no significativo)
	Antecedente de malformaciones	-1,040 (inversa)	p= 0,298 (no significativo)

	Edad materna	0,013 (directa)	p= 0,763 (no significativo)
	IMC materno	-0,042 (inversa)	p= 0,312 (no significativo)

Fuente: Autores.

10. DISCUSIÓN

El tamizaje de cromosomopatías en la semana 11-14 de gestación tiene como objetivo la identificación de maternas con alto riesgo de presentar fetos con alteraciones cromosómicas, para posteriormente realizar métodos diagnósticos prenatales complementarios. Teniendo en cuenta lo anterior, se realizó el presente estudio con el fin de identificar si la muestra de pacientes colombianas cumple o no con los parámetros de normalidad, tanto ecográficos (translucencia nuchal, ausencia del hueso nasal, ductus venoso e insuficiencia tricuspídea) como serológicos (β -HCG libre, PAPP-A y PlGF), establecidos a nivel mundial para el tamizaje de cromosomopatías en el primer trimestre de embarazo y si estas variables se relacionan o no con características maternas (31-34).

Respecto a las variables ecográficas, se identificó una relación estadísticamente significativa negativa entre el IP del ductus venoso y la edad gestacional, donde a mayor edad gestacional, el IP del ductus tiende a disminuir. Sin embargo, Pokharel y colaboradores realizaron un estudio prospectivo transversal donde incluyeron a 264 maternas en los tres trimestres de la gestación, y realizaron la medición del IP del ductus venoso, evidenciando una distribución dispersa frente a la edad gestacional de este parámetro, sin identificar relación alguna entre dichas variables (35). Dicha discrepancia se podría deber a que en el actual estudio se seleccionó a las maternas que se encontraban en una gestación entre la semana 11 y 13,6, mientras que en la literatura referida incluyeron a maternas en los tres trimestres del embarazo, aunque estos autores tampoco encontraron relación en el primer trimestre (35). La media del IP del ductus venoso encontrado en la muestra trabajada fue 0,98 valor encontrado dentro de los rangos de normalidad descritos por Matías A. y colaboradores, en uno de los primeros trabajos sobre screening de anomalías cromosómicas entre la semana 11 a 14 de gestación en 1998, donde describen unos rangos entre 0,6-3,3 (36).

Por otro lado, la translucencia nuchal y la edad gestacional presentaron una relación estadísticamente significativa positiva entre ellas, de forma similar a lo descrito por Nicolaides, con una media de 1,64

mm, la cual se encuentra dentro de los valores de referencia definidos por este grupo (1,2 - 2,7mm), demostrando que su comportamiento es similar al de la población europea (31). Siguiendo con el estudio de la NT, se identificó una relación estadística positiva entre la NT y el IMC; dato que se comprueba en la literatura dado que en el estudio de Cowans y colaboradores, se pudo observar en un análisis retrospectivo con 41.997 pacientes que existe una relación estadísticamente significativa, en donde se demuestra que con el aumento del IMC aumenta el valor de la NT (38). A su vez, se evidenció una relación estadística positiva entre la NT y la edad materna. Sin embargo, dentro de la revisión de la literatura realizada no hay artículos que describen la relación NT y edad materna, se menciona su uso combinado, pero no la dependencia de esta. Dentro del estudio de Díaz y colaboradores que la NT se ve poco afectada por la paridad y otros factores como la diabetes, fumar, entre otros. Sin embargo, no menciona la relación entre la NT y la edad materna, y deja como conclusión la duda si la NT es una variable independiente o no de los factores y variables asociadas (38), como se evidencia en los resultados de este trabajo. En cuanto al hueso nasal esta variable presentó una relación con los antecedentes de cromosomopatías estadísticamente significativa, sin embargo, al presentarse un único caso, no puede tomarse como clínicamente representativa. Dentro del estudio realizado por parte de Cicero y colaboradores, al encontrarse que en un 70% de los fetos era ausente el hueso nasal quisieron demostrar si la translucencia nuchal y los marcadores bioquímicos (β -HCG libre y PAPP-A) son independiente de la presencia o no del hueso nasal. Estudiando 100 fetos con trisomía 21 en donde 69 de ellos tuvieron ausencia del hueso nasal, se encontró que no hubo diferencias en las medianas de la edad materna, la edad gestacional, la β -HCG libre y PAPP-A entre los fetos con o sin hueso nasal. Lo que sugiere que su uso no altera las demás variables y la combinación de este marcador es importante para el screening de trisomía 21 (32).

Por otro lado, evaluando el comportamiento de las variables serológicas tanto a nivel de la literatura científica como los datos arrojados en esta investigación, se encontró asociación con los antecedentes

de cromosomopatías en la familia y los valores de β -HCG libre y PAPP-A; siendo esto acorde a la información encontrada en el artículo de Spencer y colaboradores, donde se realizó un estudio multicéntrico de 881 embarazos en donde los valores de β -HCG libre y PAPP-A aumentaban entre un 10% y 15% respectivamente, cuando se presentaba el antecedente de cromosomopatías en las maternas (39). Cabe resaltar que dicha relación no fue estadísticamente significativa en este trabajo. Por otro lado, la media encontrada de la β -HCG libre fue de 36,43 mUI/ml en este estudio, valor encontrado dentro de rango de normalidad descritos en la literatura internacional (39). Adicionalmente, se encontró una relación estadísticamente significativa negativa entre las variables serológicas como lo son β -HCG libre y PAPP-A con respecto al IMC, teniendo en cuenta que en la revisión que se realizó en la literatura internacional dicha asociación se mantiene en el estudio de cohortes de Khambalia y colaboradores evidencia, con 2.411 pacientes, en las cuales se recolectaron datos del screening de primer trimestre en hospitales públicos de Sídney entre los años 2006 y 2009, que el aumento del peso materno y, por ende el aumento del IMC, disminuyen los valores de las variables bioquímicas como son β -HCG libre y PAPP-A (40).

Evaluando la relación de la PlGF frente a la edad gestacional se encontró una significancia estadística positiva, siendo acorde a los datos reportados por Sifakis y colaboradores quienes afirman que dicha variable serológica aumenta a lo largo de la gestación (41).

Cabe resaltar que, además de lo anteriormente mencionado, se encontró que esta variable no tuvo una relación estadísticamente significativa con la edad materna, antecedente de malformaciones en la familia ni el IMC en este trabajo, lo que indica que los resultados de PlGF en las maternas estudiadas no fueron modificados por las variables anteriormente mencionadas; sin embargo en el artículo realizado por los autores Sifakis y colaboradores, quienes realizaron un estudio de 609 embarazos euploides y 175 con alguna anormalidad cromosómica, entre la semana 11 a 13,6, encontraron que el valor de PlGF aumenta de acuerdo a la edad gestacional y disminuye con respecto al peso materno

en los embarazos que no presentaron alteraciones cromosómicas, sin embargo en los embarazos con trisomía 21 se encontró que PlGF no se modifica de acuerdo a la edad gestacional ni el peso corporal de la materna, además encontraron que sus valores eran más bajos en trisomías como la 13, 18 y síndrome de Turner con respecto a los embarazos euploides, y aún menor, en la trisomía 21. De los anteriores resultados, dichos autores sugieren que PlGF podría ser utilizado para el tamizaje de cromosomopatías, debido a su alto rendimiento en las pruebas serológicas para un diagnóstico más preciso especialmente en la trisomía 21 (33, 41).

En relación a la PAPP-A y a la edad gestacional, los resultados de este estudio fueron acordes a la literatura revisada. Spencer y colaboradores realizaron un estudio de 946 embarazos sin alteraciones y 210 embarazos con trisomía 21, en donde también encontraron una correlación positiva entre la PAPP-A y la edad gestacional; cabe resaltar que en la mayor parte de los artículos mencionan que esta variable tiene un alto valor en el tamizaje de cromosomopatías cuando sus valores son medidos antes de la semana 14 de gestación, ya que a medida que aumenta la edad gestacional este valor puede generar falsos negativos (42, 43). Adicionalmente, el valor de la media de esta variable en este estudio fue de 3,19 mUI/ml siendo este valor acorde a los parámetros encontrados en literatura europea en donde sus rangos se encuentran entre 2,61 - 5,39 entre la semana 11 a 14 (42).

Adicional a lo anterior mencionado, la media encontrada de la variable PlGF en este estudio fue de 31,26 pg/mL, siendo esta acorde a los resultados en el artículo de Kasdaglis y colaboradores con valores entre 1,01-176,6 con una media de 48.6 pg/ml (44).

Los datos de los marcadores obtenidos de la muestra trabajada en el proyecto de investigación al encontrarse dentro de los rangos de normalidad comparados con la literatura internacional, sugieren el uso de estos para el tamizaje para cromosomopatías en la población colombiana, sin embargo, se considera que deberían realizarse más estudios teniendo en cuenta diferentes grupos poblacionales para así poder certificar y afirmar su uso en nuestra población.

La fortaleza principal de este trabajo de investigación es que describe el comportamiento de las variables ecográficas y bioquímicas necesarias para el tamizaje de cromosomopatías del primer trimestre; en una amplia muestra de pacientes, mayor de 500, para identificar si son similares o no con los de la población europea y norteamericana, objetivo fundamental para definir si el tamizaje internacionalmente aceptado podría servir de igual manera en la población colombiana. Cabe resaltar que el estudio realizado no incluyó embarazos con cromosomopatías, sin embargo, este trabajo es un inicial para el estudio de tamizaje precoz de las cromosomopatías en el país, dado que en la literatura no se encuentran registros de un estudio similar en población colombiana. Por último, se invita a continuar con este tipo de estudios, por ejemplo, incluyendo fetos con cromosomopatías, con el fin de validar su inclusión en nuestra población y mejorar la atención en salud prenatal.

11. CONCLUSIONES

1. Los marcadores serológicos y ecográficos utilizados en este proyecto presentaron un comportamiento similar respecto a la literatura internacional.
2. Con respecto al IP del ductus venoso se encontró una asociación negativa con respecto a la edad gestacional reportada en literatura precedente. A pesar de ello, los valores del IP del DV, se encontraron dentro de los valores de normalidad reportados en trabajos internacionales.
3. Los valores de NT se comportaron de igual forma respecto a poblaciones europeas en donde se encontró una asociación entre esta variable con el IMC materno y la edad gestacional.
4. Se encontró que las variables serológicas β -HCG libre y PAPP-A presentaron una relación significativa negativa con el IMC, correlación descrita en la literatura internacional.
5. El biomarcador PlGF únicamente presentó una asociación estadísticamente significativa positiva con respecto a la edad gestacional, al igual que en la literatura revisada.
6. No se pueden establecer relaciones acerca de la hipoplasia del hueso nasal, dado que únicamente un feto presentó tal defecto.
7. No se pudo establecer relaciones con la insuficiencia tricuspídea, ya que ninguno de los fetos estudiados presentó alteraciones en la válvula tricuspídea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nussbaum, R., McInnes, R. and Willard, H. (2007). *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 7th ed. Department of Human Genetics, University of Chicago, Chicago, IL, USA: Saunders 2007. cap 2 y 15.
2. Parga M, Martínez M, Idoeta M, Sánchez-Pastor M. Diagnóstico prenatal y cribado de cromosomopatías. *Med Fam Ginecol Obstet*. 2001; cap.11 p.590-8.
3. B. Yu, By. Lu, B. Zhang, Xq. Zhang, Yp. Chen, Q. Zhou, J. Jiang, Hy Wang. Overall evaluation of the clinical value of prenatal screening for fetal-free DNA in maternal blood. Changzhou Woman and Children Health Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu, China. *Medicine (Baltimore)* 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28682865>
4. Restrepo G. Diagnóstico prenatal de anomalías congénitas; una política ausente en Colombia. *Revista Med*. 2016;24(1):102-110.
5. Cancino E, León H, Otálora R, Pérez E, Sarmiento R, Yates A. Guía de control prenatal y factores de riesgo. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D.C. Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología (Asbog). Disponible en: <http://www.saludcapital.gov.co/DDS/Publicaciones/GUIA%201.%20%20CONTROL%20PRENATAL%20Y%20FACTORES%20DE%20RIESGO.pdf>
6. Guía de práctica clínica No. 3. Detección de anomalías congénitas del recién nacido. Ministerio de Salud y Protección Social. Colciencias. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Ptes_AC.pdf
7. POS 2017 detallado. [en línea]. Gobierno digital Colombia. Datos abiertos. Disponible en:

<https://www.datos.gov.co/Salud-y-Proteccion-Social/POS-2017-DETALLADO/hs93-pkbd/data>.

8. Franco C. Valoración del hueso nasal, ductus venoso y regurgitación tricuspídea para el cribado del síndrome de Down. Su utilidad en riesgos intermedios [doctorado]. Universidad Autónoma de Madrid 2013.
9. Christianson A, Howson CP, Modell B. March of Dimes. Global Report on Birth Defects. The hidden toll of dying and disabled children. New York: White Plains 2006. pp. 29-35. Disponible en: <https://www.marchofdimes.org/materials/global-report-on-birth-defects-the-hidden-toll-of-dying-and-disabled-children-executive-summary.pdf>
10. Las anomalías congénitas son la segunda causa de muerte en los niños menores de 5 años en las Américas. [en línea]. Disponible en: http://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=2324:-las-anomalias-congenitas-son-la-segunda-causa-de-muerte-en-los-ninos-menores-de-5-anos-en-las-americas&Itemid=551
11. Echegoyen A. Intervenciones terapéuticas en el embarazo y el puerperio. Ponencia presentada en X Congreso Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría y Psicoterapia del Niño y del Adolescente (S.E.P.Y.P.N.A) Santander 1996; 21-22
12. Bonino A, Gómez P, Cetraro L, Etcheverry G, Pérez W. Malformaciones congénitas: incidencia y presentación clínica, Arch Pediatr Urug. 2006; 77(3): 225-228.
13. Understanding genetics: a New York, Mid-Atlantic guide for patients and health professionals. Washington, DC: Genetic Alliance. 2009.
14. Esparza E, Cárdenas A, Huicochea JC, Araujo MA. Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. Rev Mex Pediatr. 2017; 84 (1): 30-39.
15. Hook EB. Chromosome abnormalities and spontaneous fetal death following amniocentesis:

further data and associations with maternal age. *Am J Hum Genet.* 1983;35:110–116

16. Sorensen S, Momsen G, Sundberg K, Friis-Hansen L, Jorgensen F. First-Trimester Risk Calculation for Trisomy 13, 18, and 21: Comparison of the Screening Efficiency between 2 Locally Developed Programs and Commercial Software. *Clinical Chemistry.* 2011;57(7):1023-1031.
17. Shiefa S, Amargandhi M, Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free β -HCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2012;28(1):3-12.
18. Nicolaides K, Falcon O. La ecografía de las 11–13+6 semanas. Londres: The Fetal Medicine Foundation 2004
19. Nicolaides K. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenatal Diagnosis.* 2011;31(1):7-15.
20. Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, Akolekar R, Nicolaides K. First-Trimester Screening for Trisomies 21, 18 and 13 by Ultrasound and Biochemical Testing. *Fetal Diagnosis and Therapy.* 2014;35(2):118-126.
21. Fialova L, Malbo Han IM. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. *Bratisl Lek Listy.* 2002;103:194–205.
22. Del Castillo N, Guerrero T, Molina F. Cribado cromosomopatías en el primer y segundo trimestre; 2011.
23. Bates D. An unexpected tail of VEGF and PlGF in pre-eclampsia. *Biochemical Society Transactions.* 2011;39(6):1576-1582.
24. Akolekar R, Zaragoza E, Poon L, Pepes S, Nicolaides K. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2008;32(6):732-739.

25. Martínez AM. Marcadores bioquímicos predictores de preeclampsia. AEFA 2014. Disponible en: http://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/08/Trabajo_completo.pdf
26. Parra M, Schepeler M, Quiroz L. Cromosomopatías. Unidad Medicina Fetal, Hospital Universitario de Chile. 2000.
27. Bahado RO, Goldstein I, Uerpaiojkit B, Copel JA, Mahoney MJ, Baumgarten A. Normal nuchal thickness in the midtrimester indicates reduced risk of Down syndrome in pregnancies with abnormal triple-screen results. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173: 1106–10.
28. Narbona-Arias I, Blasco-Alonso M, Lanzat-Trujillo J, Mesa-González E. Marcadores ecográficos de cromosomopatías del 2o trimestre. Aplicación práctica. UGC obstetricia y ginecología del HMI. Hospital Regional Carlos Haya.
29. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013 [en línea]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
30. Minsalud.gov.co.(n.d.). RESOLUCIÓN NUMERO 8430 DE 1993. [en línea]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
31. Nicolaides K. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;191(1):45-67.
32. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides K. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free β -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenatal Diagnosis*. 2003;23(4):306-310.
33. Pandya P, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides K. Maternal Serum Placental Growth Factor in Prospective Screening for Aneuploidies at 8–13 Weeks' Gestation. *Fetal Diagnosis*

and Therapy. 2012;31(2):87-93.

34. Avgidou K, Papageorgiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides K. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;192(6):1761-1767.
35. Pokharel P, Ansari MA. Fetal Ductus Venosus Pulsatility Index and Diameter during Second and Third Trimester of Gestation. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2017; Jan-Mar 56(205):124-131.
36. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides K. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1998;12(6):380-384.
37. Cowans N, Spencer K. The relationship between maternal body mass, smoking status and ethnicity and first trimester nuchal translucency thickness. *Prenatal Diagnosis*. 2011;31(5):446-449.
38. Díaz V, Guevara R, Brito J. Translucencia nuchal fetal y ductus venosus como marcadores ecográficos de cromosomopatías. *Invest Clin*. 2008; 49 (4): 523-32.
39. Cuckle H, Spencer K, Nicolaides K. Down syndrome screening marker levels in women with a previous aneuploidy pregnancy. *Prenatal Diagnosis*. 2005;25(1):47-50.
40. Khambalia A, Roberts C, Morris J, Tasevski V. Maternal body weight and first trimester screening for chromosomal anomalies. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014; 54: 490–492.
41. Sifakis, S, Akolekar, R, Kappou, D, Mantas, N, Nicolaides K. Maternal serum IGF-I, IGFBP-1 and IGFBP-3 at 11–13 weeks in trisomy 21 and trisomy 18 pregnancies. [en línea]. 2010 Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pd.2438>.
42. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides K. 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 in Obstetrics and Gynecology*. 1999;13(4):231-237.

43. Naranjo. I, Naranjo. C, Maldonado. K, Suarez. D, Castillo. E. Pruebas combinadas de screening prenatal para el diagnóstico de cromosomopatías: utilidad e indicaciones. *La Ciencia al Servicio de la Salud y la Nutrición*. 2019;10:49-59.

44. Kasdaglis T, Aberdeen G, Turan O, Kopelman J, Atlas R, Jenkins C et al. Placental growth factor in the first trimester: relationship with maternal factors and placental Doppler studies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;35(3):280-285.

