

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tamizaje en el primer trimestre del embarazo

María Paz Henríquez V¹, Angélica Díaz R^{1,2}, Juan Pablo Ceroni D².

RESUMEN

El tamizaje en el primer trimestre del embarazo para aneuploidías, identifica aquellos embarazos con alteraciones cromosómicas, preparando a los padres y equipo de salud para asumir manejo perinatal óptimo. El cribado de preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino fetal y parto prematuro, además de reconocer la mayor probabilidad de patología, permite realizar intervenciones precoces como el inicio de aspirina en bajas dosis antes de las 16 semanas, y así prevenir patologías con alteración de la placentación.

SUMMARY

Screening the first trimester of pregnancy for aneuploidy, identifies those pregnancies with chromosomal abnormalities, prepares to parents and health team to make a optimal perinatal management. Screening for preeclampsia, intrauterine fetal growth restriction and preterm delivery allows recognize the increased likelihood of pathology and early intervention as the beginning of low-dose aspirin before 16 weeks, to prevent diseases with impaired placentation .

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la tasa de mortalidad perinatal en Chile (9 por 1.000 nacidos vivos) es cercana a la de países desarrollados¹, revelando un avance en medicina perinatal en las últimas décadas en nuestro país. La dificultad para disminuir aún más dichas tasas se debe a que patologías materno-fetales que afectan a éstas no han podido ser

prevenidas ni tratadas en forma eficaz. Dentro de ellas destacan las malformaciones congénitas, las aneuploidías fetales, el parto prematuro, los trastornos hipertensivos y la restricción de crecimiento intrauterino¹. En Chile, los cambios epidemiológicos y demográficos experimentados en las últimas décadas, han aumentado la incidencia de estas alteraciones en parte debido a la tendencia, en sociedades con mayores niveles de desarrollo, a reducir

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología. Campus Oriente de Peñalolén. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

² Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse.

sus tasas de natalidad y así postergar el inicio de la maternidad hacia etapas más tardías de la vida de la mujer¹.

El parto prematuro, los síndromes hipertensivos del embarazo y la restricción del crecimiento intrauterino han presentado una prevalencia estable en los últimos años¹. En el caso de las malformaciones congénitas, la gran mayoría de éstas no son prevenibles ya que constituyen eventos accidentales en la organogénesis embrionaria y por lo tanto su prevalencia se mantendrá sin cambios significativos. Una manera eficaz de abordar esta realidad y tratar de disminuir la morbimortalidad de dichas patologías, en forma eficiente, es someter a la población gestante general a diferentes exámenes de tamizaje lo más precoz posible y así poder identificar a aquellas madres que presenten una elevada probabilidad de presentar dichas patologías. Estas pacientes serán catalogadas de alto riesgo y serán monitorizadas en forma exhaustiva para poder diagnosticarlas y tratarlas lo más precozmente posible, en lo posible por un equipo multidisciplinario. Así se logra un manejo óptimo de cada cuadro y puede reducirse la morbimortalidad perinatal asociada a ellos¹. Este manejo permite mejorar el seguimiento, planificar y optimizar tratamientos, así como ofrecer consejería a los padres y en otros países planificar la terminación del embarazo².

TAMIZAJE EN EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO

Podemos definir cribado o tamizaje como la selección rigurosa, mediante marcadores específicos, de aquellas pacientes de alto riesgo de presentar algún evento de interés en una población determinada³.

Existen diversos métodos de cribado tanto para aneuploidías como para síndrome hipertensivo del embarazo, restricción intrauterina del crecimiento y parto prematuro en el primer trimestre. Incluyendo técnicas no invasivas como el uso de marcadores clínicos, bioquímicos y ecográficos; y técnicas invasivas que incluyen la biopsia de vellosidades coriales, amniocentesis y cordocentesis.

En el caso de las anomalías cromosómicas, el examen de tamizaje será una mezcla de datos de la historia clínica (incluyendo la edad), un examen ultrasonográfico y marcadores bioquímicos. El examen diagnóstico definitivo se realiza por medio de la obtención de una muestra de células placentarias o fetales a través de un procedimiento invasivo (biopsia de vellosidades coriales, amniocentesis, o cordocentesis). Ya que estas técnicas invasivas conllevan un riesgo de pérdida reproductiva del 0,5% a 1%, y tienen un costo monetario importante, se justifica ofrecerlos sólo a las pacientes en mayor riesgo de estar afectadas¹.

En el caso de parto prematuro, síndrome hipertensivo del embarazo y restricción intrauterina del crecimiento fetal, el examen de cribado será también una mezcla de datos de la historia clínica, ultrasonido y marcadores bioquímicos.

TAMIZAJE DE ANEUPLOIDÍAS

Hasta el 3% de los embarazos pueden presentar un defecto congénito mayor (que requiere cirugía o altera la calidad de vida del recién nacido) y estos defectos pueden ser cromosómicos, genéticos (entendiendo como alteración mendeliana a las que afectan un solo gen); o bien adquiridos causados por factores teratogénicos y/o ambientales².

Las anomalías del número de cromosomas incluyen aquellas en las que hay cromosomas extras como las trisomías, falta de un cromosoma o monosomías y las poliploidías en las que existen complementos cromosómicos anormalmente múltiples. En su mayor parte, las trisomías resultan de la no disyunción de los cromosomas envueltos, en las cuales hay un apropiado par de cromosomas, pero existe una falla en la separación durante la meiosis³.

El riesgo de trisomía aumenta en las edades extremas de la vida, siendo mayor en gestantes tardías y adolescentes. La mayoría de las anomalías severas terminan en abortos espontáneos antes o inmediatamente después de la implantación, por lo cual, se identifican pocas trisomías al término del embarazo. Así por ejemplo la trisomía 16 se encuentra en el 16% de los abortos del primer trimestre, por lo que nunca llega a un embarazo tardío. Las aneuploidías que sobrepasan el primer trimestre son las trisomías 13, la monosomía XO, la trisomía 18 y trisomía 21^{3,4}.

Existe hasta una incidencia de 8% de aneuploidías en el momento de la concepción, éstos explicarían el 50% de los abortos espontáneos de primer trimestre, el 5% a 7% de los óbitos y muertes neonatales, 0,65% de los neonatos con defectos compatibles con la vida, y 0,2% de los defectos que alterarán su reproducción².

Dentro de las aneuploidías fetales más frecuentes, se encuentran las siguientes alteraciones numéricas⁴: 1.- Trisomía 21 (síndrome de Down) es el más frecuente de los síndromes cromosómicos autosómicos; está presente entre 1/600 y 1/1.000 recién nacidos. 2.- Trisomía 18 (síndrome de Edwards) se presenta en 1 cada 3.000 a 1 cada 7.000 de los recién nacidos. 3.- Trisomía 13 (síndrome de Patau) ocurre entre 1 cada 5.000 a 1 cada 20.000 de los recién nacidos. 4.- Monosomía X (síndrome de Turner) reporta frecuencias 1 cada 1.500 a 2.500 niñas nacidas vivas.

TÉCNICAS NO INVASIVAS EN EL TAMIZAJE DE ANEUPLOIDÍAS

a) *Marcadores clínicos en el tamizaje de aneuploidías*

Edad materna: Mientras mayor es la edad de la madre, mayor es el riesgo de trisomías. Sin embargo en el caso de monosomías (síndrome de Turner XO) y triploidías la edad no juega un rol significativo (Figura 1).

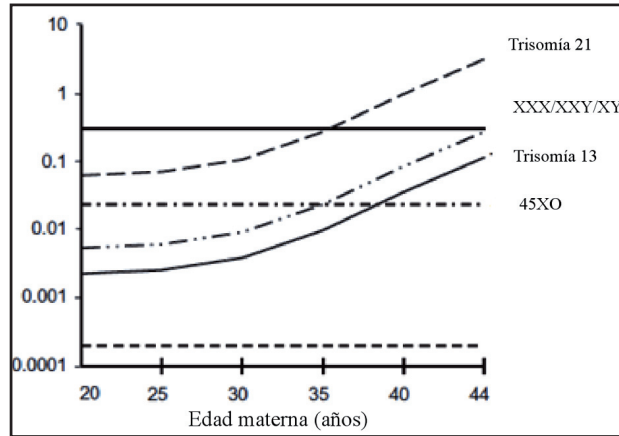


Figura 1. Edad materna y aneuploidías modificado de Nicolaides et al, 2004³.

Este fenómeno se produciría por errores en la disyunción del ovocito, que aumentan con la edad.

Edad gestacional al momento de la prueba de tamizaje: A menor edad gestacional, mayor riesgo de anomalías cromosómicas³.

Antecedente de embarazo previo afectado por una trisomía: Las pacientes que han tenido previamente un embarazo afectado por una trisomía, su riesgo es mayor que el esperado por la edad solamente^{3,5}.

b) *Marcadores bioquímicos en cribado de aneuploidías (Tabla 1⁶)*

La alfa feto proteína (AFP), corresponde a una proteína de síntesis fetal (sintetizada por el saco vitelino e hígado fetal). Estaría disminuida en fetos con alteracio-

nes cromosómicas; en el segundo trimestre, con un valor medio para múltiplo mediana (MoM) de 0,75. En el segundo trimestre, la AFP más la edad materna posee 36% de detección, siendo mayor que para el primer trimestre, donde tiene 32% de detección con un valor medio para MoM de 0,87, asociada a la edad materna³. Junto a la gonadotropina coriónica humana libre (β -HCG libre) y la medición de estriol (E3) en sangre materna, se eleva la sensibilidad al 60% en la población general; y en poblaciones de 35 años y más, la sensibilidad aumenta a 80%, constituyéndose lo que se llama triple marcador⁴. Al agregar inhibina-A (Inh A) se agrega 5% más de sensibilidad (cuádruple test)⁴.

Los marcadores que han mostrado mayor utilidad en el primer trimestre son la β -HCG libre y la PAPP-A (*Pregnancy Associated Plasma Protein A*)². Al combinar

Tabla 1. Marcadores bioquímicos de aneuploidías modificado de Spencer, 2007⁶

Alteración genética:	Marcadores de Segundo Trimestre				Marcadores de Primer Trimestre		
	AFP	Estriol	β -HCG	Inh A	PAPP-A	β -HCG	ADAM-12
Síndrome de Down	↓	↓	↑	↑	↓	↑	↓
Trisomía 18	↓	↓↓	↓↓	↔	↓↓	↓↓	↓
Trisomía 13	↔	↔	↔	↔	↓↓	↓	
Síndrome de Turner con hidrops	↓	↓	↑	↑	↓↑	↓↑	
Síndrome de Turner sin hidrops	↓	↓	↓	↓	↓↑	↓↑	
Triploidía (paterna)	↔	↓	↑	↑	↓↑	↓↑	
Triploidía (materna)	↔	↓	↓	↓	↓↑	↓	
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	↓	↓↓	↓	NR	NR	NR	

AFP =alfa feto proteína; β -HCG =fracción libre subunidad gonadotropina coriónica; inhA =inhibina A; PAPP-A =Pregnancy Associated Plasma Protein A; ADAM-12 =A Disintegrin and Metalloprotease 12; ↑ = aumentado; ↓ = disminuido; ↔ =sin variación; ↓ ↑: variable; NR =no reportado.

ambos marcadores, la sensibilidad para detectar trisomía 21 es 60% con tasa de falsos positivos de 5% en poblaciones no seleccionadas de menos de 35 años de edad, con hallazgos similares a los reportados para el segundo trimestre cuando se usa AFP, β -HCG libre y E3¹. La sensibilidad se incrementa de 75% a 80% con igual porcentaje de falsos positivos en mujeres de 35 y más años de edad^{3,5}.

El nivel de β -HCG libre en sangre materna disminuye a medida que progresa la gestación. En embarazos con trisomía 21, el nivel de β -HCG libre está aumentado. El nivel de PAPP-A en sangre materna normalmente aumenta con la gestación, mientras que en embarazos con trisomía 21, disminuye⁴.

ADAM-12 (*A Disintegrin and Metalloprotease 12*) corresponde a un nuevo marcador bioquímico del primer trimestre. Perteneció a una familia de más de 30 proteínas de la superfamilia de la metzincina, de las proteasas dependientes de zinc. Es una proteína secretada por la placenta, con acción proteolítica sobre las IGFBP (*Insulin-like growth factor-binding protein*), IGFBP-3 e IGFBP-4. La proteólisis ocasionada a la IGFBP estimula el crecimiento fetal aumentando los niveles del IGF (*insulin growth factor*) tipo I y II⁷. Está disminuido en trisomía 21, 18 y en mujeres que desarrollan preeclampsia. Su sensibilidad es mayor entre las 8 y 10 semanas de gestación^{4,8}.

c) Marcadores ultrasonográficos en el cribado de aneuploidías

La translucencia nucal es el máximo grosor de la zona anecogénica subcutánea ubicada entre la piel y las partes blandas que recubren la espina cervical del feto entre 11 y 14 semanas de gestación^{3,9}.

En fetos con aneuploidías, principalmente trisomía 21, 18, 13 y síndrome de Turner, es más frecuente encontrar una translucencia nucal aumentada por sobre el percentil 95 respecto de fetos sanos. La sensibilidad del método de tamizaje que utiliza edad materna y translucencia nucal es de 79% con un porcentaje de falsos positivos del 5% para trisomía 21³.

La evaluación del hueso nasal ha demostrado ser un marcador independiente de la edad materna, la translucencia nucal y los niveles bioquímicos de PAPP-A y β -HCG libre. Por ello puede aplicarse en conjunto con estas pruebas de cribado. Al usar la β -HCG libre, PAPP-A, translucencia nucal y hueso nasal, en conjunto, la tasa de detección para trisomía 21 aumenta a 97% con porcentaje de falsos positivos del 5%^{4,10}.

La regurgitación tricuspídea ayuda a alcanzar tasas de detección de 95% con 5% de porcentaje de falsos positivos o una detección del 90% con 2% de falsos positivos^{3,5}.

Cerca del 80% de los fetos con trisomía 21 presentan un flujo anormal en el ductus venoso, lo cual está presente sólo en el 5% de fetos con cromosomas normales³. Su uso permite aumentar la sensibilidad del cribado de síndrome de Down en hasta 4% y/o reducir la tasa de falsos positivos en 50%³.

El ángulo facial en fetos con trisomía 21 es significativamente mayor respecto de fetos cromosómicamente normales (88,7° versus 78,1°). Si se establece el punto de corte en los 85°, se podría detectar al 70% de los casos de trisomía 21 con 5% de falsos positivos, pero si se eligen los 90°, se pesquiza al 40% de las trisomías 21 con un valor cercano al 0% de falsos positivos³.

El tamizaje combinado: muy efectivo para trisomía 21 utilizando una combinación de edad materna, translucencia nucal fetal, β -HCG libre y PAPP-A a las 11 a 13 semanas de gestación, con una sensibilidad de 90% y un porcentaje de falsos positivos de 5%⁵.

TÉCNICAS INVASIVAS EN EL TAMIZAJE DE ANEUPLOIDÍAS

Otorgan el diagnóstico de certeza del cariotipo fetal. Implican un riesgo de pérdida reproductiva que se estima en alrededor del 1%⁵. Los procedimientos más frecuentemente utilizados son la amniocentesis y la biopsia de vellosidades coriales.

La amniocentesis no puede efectuarse antes de la semana 16 por los riesgos que conlleva, entre los cuales están la pérdida reproductiva y el pie bot, dejando, por lo tanto, a la biopsia de vellosidades coriales como la modalidad de elección en el primer trimestre.

La biopsia de vellosidades coriales por su parte no puede realizarse antes de las 11 semanas debido a su asociación con una mayor frecuencia de malformaciones en las extremidades. Además, la biopsia de vellosidades coriales tiene una mayor incidencia de mosaicismos en los resultados de los cariotipos en comparación con la amniocentesis, situación que debe ser complementada con una amniocentesis a edades gestacionales superiores. Por último, las cordocentesis se reservan en general para situaciones donde la rapidez de su análisis justifica el mayor riesgo asociado a este procedimiento⁴.

DIAGNÓSTICO PRENATAL NO INVASIVO CON ADN LIBRE FETAL

Persigue disminuir la cantidad de procedimientos invasivos y por tanto, las complicaciones derivadas de ellos. Desde el año 2011 se ha comenzado a utilizar la detección de ADN libre fetal en sangre materna para determinar la presencia de alguna alteración genética¹¹. La ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) recomienda el uso de pruebas de ADN libre fetal en sangre materna para la detección de trisomías 21, 18 y 13, y síndrome de Turner¹¹.

cologists) recomienda este test no invasivo¹² en gestantes de 35 o más años, fetos con hallazgos ultrasonográficos sugerentes de aneuploidía, mujeres con antecedente de hijos afectados por trisomía y padres con translocación robertsoniana balanceada con riesgo aumentado de trisomía 13 ó 21.

Esta técnica identifica el 98% de los síndromes de Down, con un porcentaje de falsos positivos menor al 0,5%¹². Si el resultado de este test es positivo, debiera someterse a la paciente a exámenes de diagnóstico invasivo para confirmar este resultado^{12,13}. En Chile, en este momento, se encuentran disponibles 3 test comerciales, *Verifi*, *Panorama* y *Harmony*, siendo este último el único avalado por *The Fetal Medicine Centre*. En Tabla 2, podemos apreciar las diferencias más importantes entre estos test¹⁴.

TAMIZAJE EN PREECLAMPSIA, RESTRICCIÓN INTRAUTERINA DEL CRECIMIENTO Y PARTO PREMATURO

La preeclampsia es una enfermedad que afecta del 1,8% a 16,7% de la población¹⁵, siendo una causa importante de morbimortalidad materna y perinatal. En Chile el último reporte oficial cataloga a la preeclampsia y eclampsia como la segunda causa de muerte materna, con 26,8% del total de muertes¹⁶. La fisiopatología exacta aún está por determinarse, sin embargo, se sabe ampliamente que ella corresponde a un síndrome que puede manifestarse a través de diferentes vías dentro de las cuales tendrían un rol importante la placentación insuficiente, factores maternos y adaptaciones circulatorias e inmunológicas al embarazo anormales¹⁷.

El tamizaje en el primer trimestre para preeclampsia podría ser una herramienta útil para identificar a aquellas

pacientes de alto riesgo de desarrollar esta patología para el tratamiento preventivo de inicio precoz con dosis bajas de aspirina®, en especial en aquellas formas precoces y severas¹⁷.

La prevalencia de preeclampsia podría disminuirse incluso a la mitad si se inicia el tratamiento con aspirina® antes de las 16 semanas de gestación¹⁸.

En el primer trimestre del embarazo, las técnicas de tamizaje para síndrome hipertensivo del embarazo, restricción intrauterina del crecimiento y parto prematuro se basan en marcadores clínicos, ultrasonido (doppler) y medición de sustancias en el plasma materno (marcadores bioquímicos).

Dentro de los marcadores bioquímicos se ha evidenciado que el PAPP-A¹⁸ y fracción libre de β -HCG^{19,20} se asocian con reducción en gestantes con síndrome hipertensivo del embarazo, restricción intrauterina del crecimiento fetal y muerte fetal.

PP-13 (*Placental protein 13*), es una proteína dimérica de 32 kilodalton que fue aislada y caracterizada por primera vez en 1983²¹. En el primer trimestre valores de PP-13 bajo lo normal se asociaron con restricción intrauterina de crecimiento y preeclampsia, particularmente en su variedad precoz (antes de las 34 semanas)¹. No obstante un reciente metaanálisis plantea la inutilidad del cribado con PP-13 durante el primer trimestre del embarazo, para preeclampsia y restricción intrauterina del crecimiento²².

ADAM-12 y PIGF (*pro-angiogenic protein placental growth factor*) disminuye en síndrome hipertensivo del embarazo^{17,23,24}. VEGF (*vascular endothelial growth factor*) disminuye en síndrome hipertensivo del embarazo y restricción intrauterina del crecimiento fetal²⁵. SFlt-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase-1*) aumenta en síndrome hipertensivo del embarazo y restricción intrauterina del crecimiento fetal²⁵.

Tabla 2. Prueba para diagnóstico prenatal no invasivo con ADN (ácido desoxirribonucleico) libre fetal modificado de Jiang, 2013¹⁴

Aspecto	Panorama (Laboratorio Natera)	Verifi (Laboratorio Verinata)	Harmony (Laboratorio Ariosa)
Trisomías detectadas	13, 18, 21	13, 18, 21, cromosomas sexuales	13, 18, 21
Monosomías detectadas	X	X	-
Método genético de detección	Polimorfismo de un solo nucleótido	Secuenciación paralela masiva	Secuenciación cromosómica selectiva
Sensibilidad	92% a 99%	87% a 99%	80% a 99%
Especificidad	100%	100%	Mayor 99%
Edad gestacional más temprana	9 semanas	10 semanas	10 semanas
Precio	1.495 USD	1.500 USD	795 USD

USD=dólar americano

Tabla 3. Principales marcadores clínicos para preeclampsia, restricción intrauterina del crecimiento y parto prematuro. Modificado de Sepúlveda-Martínez, et al, 2013¹⁶

Marcador clínico	Riesgo relativo
Nuliparidad	2,91
Preeclampsia en embarazo previo	7,19
Periodo intergenésico de 10 y más años	Riesgo aumentado
Edad materna mayor de 40 años, nulípara	1,68
Edad materna mayor de 40 años, múltipara	1,96
IMC de 35 y más	1,55
Historia familiar de preeclampsia (madre o hermana)	2,90
Embarazo múltiple	2,93
Presión arterial diastólica de 80 y más al ingreso	Riesgo aumentado
Proteinuria positiva al ingreso	Riesgo aumentado
Hipertensión arterial crónica	Riesgo aumentado
Enfermedad renal crónica	Riesgo aumentado
Diabetes pregestacional	3,56
Síndrome anticuerpo antifosfolípido	9,72

La relación de sFlt-1/PIGF en plasma mayor a 40 entre las 26 a 28 semanas de gestación, tiene una alta especificidad y sensibilidad para identificar a las mujeres que desarrollan preeclampsia de inicio precoz; así como el sFlt-1 es muy sensible para detectar a las mujeres que desarrollan preeclampsia severa de inicio tardío, al estar elevado entre las 12 a 14 semanas ambos marcadores aplicados a población de alto riesgo²⁶. La relación de sFlt-1/PIGF es un mejor predictor de preeclampsia de inicio precoz que cada marcador por separado²⁷. En estudios recientes, se ha propuesto que la relación sFlt-1/PIGF podría ser útil no sólo como predictor de preeclampsia, sino que en el diagnóstico diferencial de los síndromes hipertensivos del embarazo, y también como un factor pronóstico en pacientes con preeclampsia establecida²⁸.

ULTRASONIDO EN EL TAMIZAJE DE PREECLAMPSIA, RESTRICCIÓN INTRAUTERINA DEL CRECIMIENTO Y PARTO PREMATURO

Se ha propuesto el estudio doppler ecográfico de las arterias uterinas maternas, con el fin de valorar de forma indirecta la resistencia al flujo uteroplacentario, como una forma de detectar a las gestantes con riesgo mayor de desarrollar una preeclampsia²⁹. Se trata de un método que, empleado entre las semanas 11 a 14 y 18 a 22 de gestación, alcanza una sensibilidad y especificidad respectivamente de 40% a 50% y del 60% a 70%, para predecir los casos de preeclampsia temprana y/o grave^{30,31}. Algunos estudios combinan el análisis de PP-

13 y la medición de doppler de arterias uterinas (índice de pulsatilidad) entre 11 y 13⁺⁶ semanas en un grupo de mujeres que desarrollaron preeclampsia que requirió interrupción de la gestación antes de las 34 semanas y en un grupo control de embarazadas sanas, estableciendo un potencial de predicción de 90%, con 6% de falsos positivos para síndrome hipertensivo del embarazo³². PIGF en combinación a PAPP-A, doppler de las arterias uterinas y presión arterial media materna identifica 95% de casos de preeclampsia precoz, con una tasa de falsos positivos de 10%¹⁸.

CONCLUSIONES

La medicina materno fetal ha experimentado en las últimas décadas un gran avance con el descubrimiento de nuevos marcadores séricos, que junto a los marcadores ecográficos y los factores clínicos, se pueden combinar y así obtener un adecuado cribado o tamizaje de patologías como las aneuploidías, que si bien no se pueden prevenir, el hecho de conocer el diagnóstico permite a los padres estar mejor preparados, y eventualmente, en otros países, optar por la terminación del embarazo, y en los casos de enfermedades potencialmente prevenibles, como la preeclampsia, restricción intrauterina del crecimiento fetal y parto prematuro, permiten definir intervenciones precoces como la administración de aspirina y un seguimiento más cuidadoso.

Los distintos marcadores ultrasonográficos fetales evaluados entre 11 y 13⁺⁶ semanas como el grosor de

la translucencia nuchal, la evaluación del hueso nasal y el ángulo facial así como la medición doppler de la resistencia en las arterias uterinas, el flujo del ductus venoso y regurgitación tricuspídea, están extensamente reportados en la literatura como indicadores de riesgo de aneuploidías, síndrome hipertensivo del embarazo y restricción del crecimiento intrauterino. La medición en muestras de sangre materna de PAPP-A, especialmente entre 9 y 11 semanas y PIGF, sFlt-1 más otros marcadores bioquímicos han evidenciado su utilidad como marcadores independientes de los ultrasonográficos para la detección de aneuploidías, síndrome hipertensivo del embarazo, restricción intrauterina del crecimiento fetal y

parto prematuro. El uso combinado de estos dos tipos de marcadores ha reportado índices de detección precoces insuperables para las patologías antes descritas. Ello en la práctica, permite disminuir los procedimientos diagnósticos invasivos, y así, evitar los riesgos y costos que ellos implican, tanto para la madre, como para el feto.

Por tanto, la aplicación de los nuevos marcadores angiogénicos en combinación con otros marcadores de preeclampsia ya conocidos, como el estudio doppler de las arterias uterinas, ha permitido realizar un cribado eficiente de la preeclampsia al comienzo de la segunda mitad del embarazo, para así poder intervenir precozmente y realizar un seguimiento más exhaustivo en las pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- DEZEREGA V, SEPÚLVEDA W, SCHNAPP C. Screening en el primer trimestre de la gestación. *Rev Med Clin Condes* 2008; 19(3): 165-76.
- GOETZL L. Adverse pregnancy outcomes after abnormal first-trimester screening for aneuploidy. *Clin Lab Med* 2010; 30(3): 613-2.
- NICOLAIDES KH, FALCÓN O. La ecografía de las 11-13+6 semanas. Londres, Fetal Medicine Foundation, 2004. 118p. Disponible en: <http://www.fetalmedicine.com/synced/fmf/FMF-spanish.pdf> (Consultado el 30 de noviembre de 2014).
- VELÁSQUEZ N. Marcadores para tamizaje de trisomías. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2009; 69(4): 249-61.
- NICOLAIDES KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31(1): 7-15.
- SPENCER K. Aneuploidy screening in the first trimester. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; 145C: 18-32.
- LAIGAARD J, SPENCER K, CHRISTIANSEN M, COWANS NJ, LARSEN SO, PEDERSEN BN, ET AL. ADAM 12 as a first-trimester maternal serum marker in screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006; 26(10): 973-9.
- KUC S, KOSTER MP, FRANX A, SCHIELEN PC, VISSER GH. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One* 2013; 8(5): e63546.
- NICOLAIDES KH, SPENCER K, AVGIDOU K, FAIOLA S, FALCÓN 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.
- NICOLAIDES KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1): 45-67.
- FERNÁNDEZ A, PRIETO B, ALVAREZ F. Situación actual del diagnóstico prenatal no invasivo. *Rev Lab Clin* 2009; 2(1): 47-55. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista-del-laboratorio-clinico-282> (Consultado el 30 de noviembre de 2014).
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON GENETICS. Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2012; 120(6): 1532-4.
- NICOLAIDES KH, MUSCI TJ, STRUBLE CA, SYNGELAKI A, GIL MM. Assessment of fetal sex chromosome aneuploidy using directed cell-free DNA analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(1): 1-6.
- JIANG K. Competition intensifies over DNA-based tests for prenatal diagnoses. *Nat Med* 2013; 19(4): 381.
- VARGAS V, ACOSTA G, MORENO M. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012; 7(6): 471-6.
- SEPÚLVEDA-MARTÍNEZ A, HASBÚN J, SALINAS H, VALDÉS E, PARRA M. Serie guías clínicas: Manejo de la preeclampsia. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2013; 24: 246-60. Disponible en: <https://www.redclinica.cl/actividad-academica/revista-hcuch.aspx> (Consultado el 25 de noviembre de 2014).
- KUC S, KOSTER MP, FRANX A, SCHIELEN PC, VISSER GH. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One* 2013; 8(5): e63546.
- POON LC, NICOLAIDES KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2014; 2014: 297397.
- DI LORENZO G, CECCARELLO M, CECOTTI V, RONFANI L, MONASTA L, VECCHI ET AL. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta* 2012; 33(6): 495-501.
- COLE LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 8 doi: 10.1186/1477-7827-7-8.

21. BOHN H, KRAUS W, WINCKLER W. Purification and characterization of two new soluble placental tissue proteins (PP13 and PP17). *Oncodev Biol Med* 1983; 4(5): 343-50.
22. SCHNEUER FJ, NASSAR N, KHAMBALIA AZ, TASEVSKI V, GUILBERT C, ASHTON AW, ET AL. First trimester screening of maternal placental protein 13 for predicting preeclampsia and small for gestational age: in-house study and systematic review. *Placenta* 2012; 33(9): 735-40.
23. GUIBOURDENCHE J, LEGUY MC, TSATSARIS V. [Biology and markers of preeclampsia]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2013; 71: 79-8.
24. WORTELBOER EJ, KOSTER MP, CUCKLE HS, STOUTENBEEK PH, SCHIELEN PC, VISSER GH. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset preeclampsia. *BJOG* 2010; 117(11): 1384-9.
25. KAR M. Role of biomarkers in early detection of preeclampsia. *J Clin Diagn Res* 2014;8(4):BE01-4. doi: 10.7860/JCDR/2014/7969.4261.
26. VILLA PM, HÄMÄLÄINEN E, MÄKI A, RÄIKÖNEN K, PESONEN AK, TAIPALE P, KAJANTIEE, LAIVUORI H. Vasoactive agents for the prediction of early- and late-onset preeclampsia in a high-risk cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 110.
27. LIM JH, KIM SY, PARK SY, YANG JH, KIM MY, RYU HM. Effective prediction of preeclampsia by a combined ratio of angiogenesis-related factors. *Obstet Gynecol* 2008; 111(6): 1403-9.
28. VERLOHREN S, HERRAIZ I, LAPAIRE O, SCHLEMBACH D, MOERTL M, ZEISLER H, ET AL. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(1): 58.e1-8.
29. HERRAIZ I, LÓPEZ AE, GÓMEZ PI, ESCRIBANO D, GALINDO A. Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFlt-1/PlGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia. *Diagn Prenat* 2011; 22(2): 32-40. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/diagnostico-prenatal-327> (Consultado el 30 de noviembre de 2014).
30. MARTIN AM, BINDRA R, CURCIO P, CICERO S, NICOLAIDES KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 583-6.
31. CNOSEN JS, MORRIS RK, TER RG, MOL BW, VAN DER POST JA, COOMARASAMY A, ET AL. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178: 701-11.
32. NICOLAIDES KH, BINDRA R, TURAN OM, CHEFETZ I, SAMMAR M, MEIRI H, TAL J, CUCKLE HS. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(1): 13-7.