

# Screening primer trimestre

**MARIO S. F. PALERMO**

FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES (UBA)

**MICAELA F. SALAMIE**

UNIDAD DE MEDICINA MATERNO FETAL (DIAGNOMED)

**MERCEDES URANGA**

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

## Resumen

La incorporación del ultrasonido a la obstetricia, hace aproximadamente cincuenta años, dio origen al diagnóstico prenatal, disciplina que permitió identificar patologías que sólo eran diagnosticadas en el recién nacido y brindó la posibilidad de reconocer al feto como paciente. El concepto del feto como paciente dio origen a una nueva subespecialidad, la Medicina Materno-Fetal. La medicina fetal requiere de una amplia capacitación para la utilización de tecnología médica compleja y exige altos niveles de especialización; es multidisciplinaria e interdisciplinaria, lo cual permite el abordaje desde distintas especialidades. La Unidad de Medicina Fetal comprende toda la actividad relacionada a los programas de tamizaje o *screening*, de diagnóstico ecográfico, procedimientos invasivos y terapia fetal.

## Palabras clave

Aneploidias; preeclampsia; eclampsia; tamizaje.

## Diagnóstico prenatal

El término «diagnóstico prenatal» agrupa todas aquellas acciones diagnósticas encaminadas a descubrir durante el embarazo un «defecto congénito», entendiendo por tal «toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer (aunque puede manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple» (Comités de Trabajo de la OMS).

En el mundo, aproximadamente cada año mueren 300.000 recién nacidos durante las primeras cuatro semanas de vida debido a anomalías congénitas.

Los registros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que cada año, aproximadamente 300.000 recién nacidos fallecen durante las primeras cuatro semanas de vida, debido a anomalías congénitas.

En países con una tasa de mortalidad infantil menor al 1/1.000 nacidos vivos, las malformaciones congénitas representan la primera causa de mortalidad. En este sentido, se explica que desde una perspectiva integral de la Salud Pública, la importancia relativa de la morbilidad y mortalidad de recién nacidos vinculada a las anomalías congénitas aumenta en la medida que disminuye la mortalidad infantil.

En el caso de Sudamérica, en la mayoría de los países de la región la tasa de mortalidad infantil está disminuyendo, y es por ello que la importancia relativa de las malformaciones congénitas se está incrementando. Ejemplo de esto es Uruguay, donde son la primera causa de mortalidad infantil (28 % de la mortalidad), y Argentina, donde son la segunda causa y representan un 25 % de la mortalidad infantil total.<sup>(1)</sup>

En Argentina, las anomalías congénitas son actualmente la segunda causa de mortalidad infantil después de las afecciones perinatales. Según

la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) en 1980 explicaban el 11 % de la mortalidad infantil y en 2010 pasaron a representar el 25,24 % (DEIS, 2011). El incremento de la frecuencia relativa de defunciones infantiles por anomalías congénitas se relaciona con el descenso de otras causas de mortalidad infantil (principalmente por enfermedades perinatales, infecciosas y respiratorias).

El objetivo del diagnóstico prenatal es detectar, con la mayor precocidad posible, un defecto congénito o bien descartar su presencia, utilizando todas las técnicas no invasivas e invasivas que permiten diagnosticar intrauterinamente un defecto congénito.

Las anomalías congénitas pueden ser monogénicas, cromosómicas, multifactoriales y teratogénicas.

Las *anomalías monogénicas* se producen por alteración o mutación de un gen único principal. Las mutaciones ocurren espontáneamente o se heredan de los padres que, a su vez, pueden ser afectados o portadores sanos del gen normal. Ejemplos de enfermedades monogénicas son acondroplasia, neurofibromatosis, fibrosis quística, hemofilia, etc.

Las *enfermedades cromosómicas* se deben a alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas (anomalías cromosómicas numéricas o estructurales).

## **Anomalías cromosómicas numéricas más frecuentes**

### ***Trisomía 21 (síndrome de Down)***

Es la causa más frecuente de retraso mental, su prevalencia es de aproximadamente 1 en 700 recién nacidos.

El diagnóstico del síndrome de Down es de sospecha clínica, el estudio citogenético confirma el diagnóstico. El riesgo de recurrencia es diferente si se trata de una trisomía 21 libre o de una trisomía por traslocación heredada de alguno de sus progenitores.

Frecuentemente el síndrome de Down se asocia con anomalías cardiológicas y digestivas (atresia duodenal).

### ***Trisomía 18 o síndrome de Edwards***

Es la segunda trisomía autosómica más frecuente, se presenta en 1/6.000 a 1/8.000 recién nacidos. Se caracterizan por tener bajo peso al nacer, hipertensión, orejas de implantación baja, cuello corto, etc.

El 90 % de estos niños fallecen en las primeras semanas.

La mayoría de las trisomías 18 se deben a trisomía libre existiendo un bajo riesgo de recurrencia.

### ***Trisomía 13 o síndrome de Patau***

Se presenta en 1/10.000 a 1/12.000 nacidos vivos. Son frecuentes en este síndrome las anomalías de la línea media; fisura labio-palatina, holoprosencefalia, onfalocelo, polidactilia, defectos renales, etc. Es considerado letal y la mayoría de los casos son debidos a trisomía libre.

### ***Síndrome de Turner o monosomía X***

Su frecuencia es de 1/2.500 recién nacidos mujeres. En la mayoría de los casos el cromosoma faltante es de origen paterno.

Los pacientes con síndrome de Turner suelen asociarse con anomalías renales, cardiológicas, etc.

Las anomalías cromosómicas estructurales se originan por rupturas cromosómicas seguidas de reconstitución implicando la pérdida (deleción)

o ganancia (duplicación) de fragmentos cromosómicos con su contenido genético.

Las *anomalías congénitas de causa multifactorial* son el resultado de interacciones complejas de varios genes y factores ambientales. Ejemplo de estas son labio leporino, defectos cardíacos, defectos del cierre del tubo neural (espinas bífidas, encefalocele, anencefalia, etc.).

Las *teratogénicas* son anomalías que afectan el desarrollo del embrión y/o feto (consumo de alcohol, drogas, tabaco, enfermedades maternas, exposición a medicamentos, químicos, radiaciones, etc.).

Dentro de los agentes teratogénicos destacamos las infecciones congénitas: rubéola, toxoplasmosis, citomegalovirus, varicela; la hipertermia puede comportarse como un factor teratogénico.

La diabetes materna puede causar embriopatías que incluyen anomalías de la columna, extremidades, corazón, sistema nervioso central, etc.

La incorporación de técnicas de *screening* aplicadas en el primer trimestre de la gestación permite determinar la probabilidad de riesgo que tiene una paciente de padecer una enfermedad o una anomalía congénita en el feto. El principal objetivo del *screening* prenatal es identificar a través de métodos no invasivos un grupo de gestaciones de alto riesgo.

Los avances en la detección de aneuploidías, malformaciones y la determinación de los riesgos específicos de complicaciones del embarazo a edades gestacionales más tempranas mejoran los resultados perinatales.

De acuerdo al profesor **KIPROS NICOLAIDES** sería importante transformar la atención prenatal y mejorar los resultados si se logra una atención obstétrica en el primer trimestre como se muestra en la pirámide invertida.

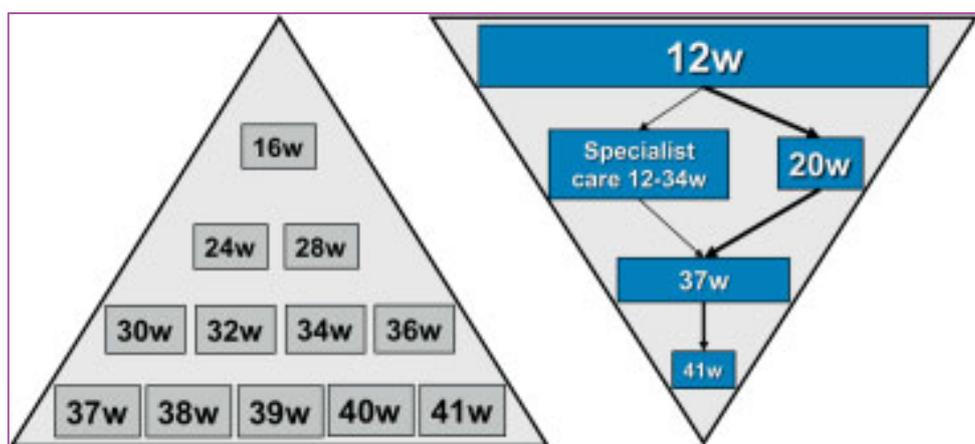
En semana 12 de la gestación se valora el riesgo de probabilidad de alteraciones cromosómicas y de síndromes clínicos (preeclampsia,

embarazo pretérmino, restricción del crecimiento fetal, diabetes, malformaciones, etc.).

El estudio ecográfico en la semana 20 permite valorar la anatomía fetal, el crecimiento y reevaluar nuevamente el riesgo de complicaciones como preeclampsia y parto prematuro.

El hallazgo de una malformación en el estudio ecográfico-morfológico dará lugar a la intervención del equipo multidisciplinario en la unidad de medicina fetal para tomar la conducta más adecuada.

A las 37 semanas la evaluación del bienestar materno-fetal determinará el mejor momento y vía de parto, repitiéndose a las 41 semanas en aquellos casos en que no se hubiera producido el nacimiento.



PIRÁMIDE DE LA ATENCIÓN PRENATAL. FMF, KYROS NICOLAIDES

## Screening del primer trimestre (semana 11 a 13,6)

El estudio ecográfico en el primer trimestre evalúa edad gestacional, biometría y morfología embrionario/fetal, actividad cardíaca, ubicación de la placenta, cantidad de líquido amniótico e identificación de marcadores

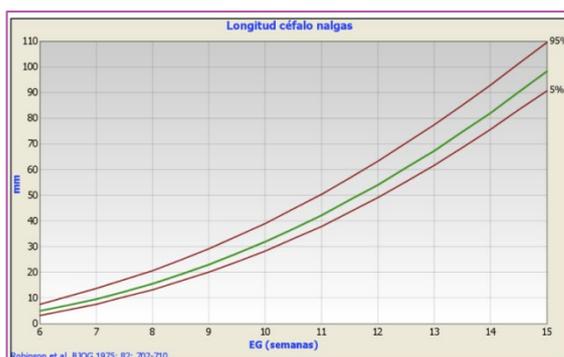
ecográficos y bioquímicos para el *screening* o tamizaje de anomalías cromosómicas.

### **Marcadores ecográficos**

- Ecografía morfológica y detallada del primer trimestre.
- Translucencia nucal (TN): definida como el líquido que se acumula en la nuca fetal (entre los tejidos profundos de la nuca y la piel). Su medición se realiza entre la semana 11 a 13,6 de gestación. Se considera alterada cuando su medición está por encima del percentilo 95. En la actualidad es el marcador más importante para la detección de anomalías cromosómicas.
- Hueso nasal: su ausencia se asocia a un aumento del riesgo de alteraciones cromosómicas (síndrome de Down).
- Regurgitación tricuspídea: la insuficiencia tricuspídea es un hallazgo en el 65 % de los fetos cromosómicamente normales.
- Ductus venoso: una forma de onda doppler anómala (onda a reversa) se asocia con aumento del riesgo de alteraciones cromosómicas y estructurales (cardiológicas, musculoesqueléticas) y síndrome de transfusión feto-fetal en embarazos gemelares monocoriales bi-amnióticos.
- Doppler de arteria uterina: vaso que actualmente se utiliza para la detección del riesgo de preeclampsia en semana 11 a 13,6, utilizando el índice de pulsatilidad. No se han hallado diferencias significativas entre los fetos cromosómicamente normales y anormales.
- Angulo máxilo-facial: el ángulo máxilo facial superior a 85 ° se encuentra aproximadamente en el 65 % de los fetos con trisomía

21 y en un 5 % de los fetos cromosómicamente sanos (GRATACÓS, 2007).

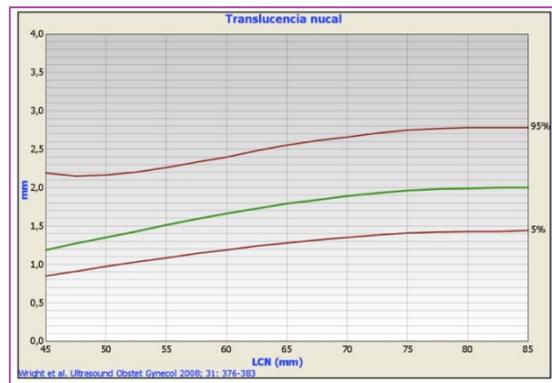
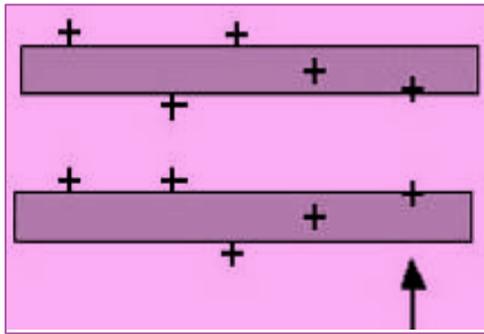
- Translucencia intracraneana: equivale a la medición del cuarto ventrículo del cerebro fetal en el corte medio sagital del rostro. Se utiliza para el diagnóstico de mielomeningocele.
- Triángulo retronasal: la metodología se basa en el corte del triángulo retronasal (RNT), que captura el plano coronal de la cara en el cual el paladar primario y el proceso frontal del maxilar son visualizados simultáneamente. Durante el primer trimestre los fetos normales muestran una brecha característica entre la rama derecha e izquierda del cuerpo del maxilar inferior en este corte, conocida como «*gap* mandibular». La ausencia de este *gap* mandibular o la falta de visualización de la mandíbula en este corte es altamente sugestiva de micrognatia y se debe indicar una evaluación precisa y detallada de la anatomía fetal en estos casos.



LCN ENTRE LAS 11-13 SEMANAS

## Medición de la translucencia nucal (tomado de <https://fetalmedicine.org/>):

- Debe ser medida entre las 11s+0d y 13s+6d semanas.
- La longitud céfalo-nalga (LCN) debe estar entre 45 y 85 mm.
- La magnificación de la imagen debe ser tal que la cabeza y la parte superior del tórax fetal ocupen toda la pantalla.
- Debe obtenerse un corte medio-sagital estricto de la cara. El corte está definido por la presencia de la imagen ecogénica de la punta de la nariz y la imagen rectangular del paladar anteriormente, el diencéfalo translúcido en el medio y la membrana nucal posterior. Pequeñas desviaciones del plano medio exacto pueden impedir la visualización de la punta de la nariz y hacer visible el proceso cigomático, lo cual se asocia a una subestimación del grosor de la translucencia nucal.
- El feto en posición neutra, con la cabeza alineada con la columna. Cuando el cuello fetal está hiperextendido la medición puede estar falsamente aumentada y a la inversa falsamente disminuida cuando el cuello está flexionado.
- Debe distinguirse cuidadosamente la piel fetal del amnios.
- Debe medirse la parte más gruesa de la translucencia.
- La medida debe tomarse con el borde interno de la línea horizontal del *calliper* situada sobre la línea que define el grosor de la translucencia.
- Debe tomarse más de una medición y considerar aquella de mayor grosor que haya cumplido con todos los criterios mencionados.



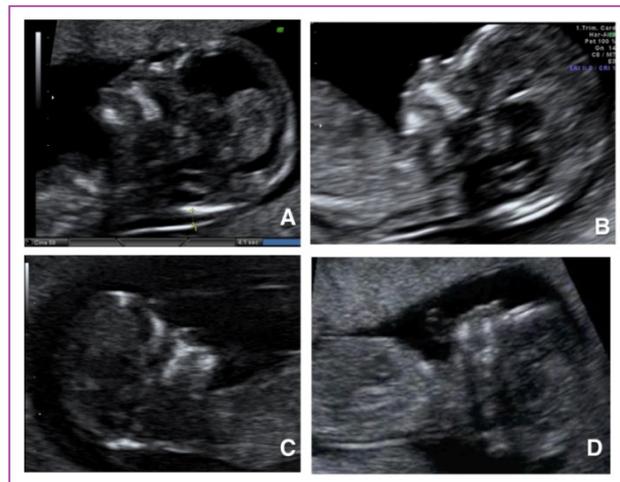
VALORES NORMALES DE TRANSLUCENCIA NUCAL PARA LCN 45-84MM (11,0-13,6 SEMANAS)

## Marcadores adicionales de aneuploidías en el primer trimestre

### Evaluación del hueso nasal

- Se debe buscar que el hueso nasal sea visto separado de la piel.
- La ecogenicidad del hueso nasal debe ser mayor que la de la piel que lo cubre.
- Deben distinguirse tres líneas formando el «signo igual». La línea superior representa la piel y la inferior, más gruesa y más ecogénica, representa el hueso nasal. Una tercera línea, casi en continuidad con la piel pero en un punto superior, representa la punta de la nariz.

- Debe insonarse en un plano tal que el transductor esté paralelo al hueso nasal.
- La magnificación debe ser similar que para la evaluación de la translucencia nuchal.
- Cuando no se visualiza el hueso nasal, o es menos ecogénico que la piel suprayacente, se lo clasifica como «hueso nasal ausente».

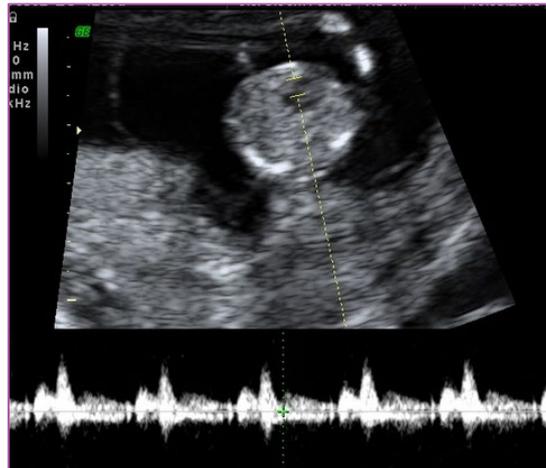


EVALUACIÓN DEL HUESO NASAL EN EL PRIMER TRIMESTRE. A: EVALUACIÓN CORRECTA, HUESO NASAL PRESENTE. B: EVALUACIÓN CORRECTA, HUESO NASAL AUSENTE. C: EVALUACIÓN INCORRECTA: PLANO. D: EVALUACIÓN INCORRECTA, FETO EN HIPEREXTENSIÓN

### Flujo de la válvula tricúspide

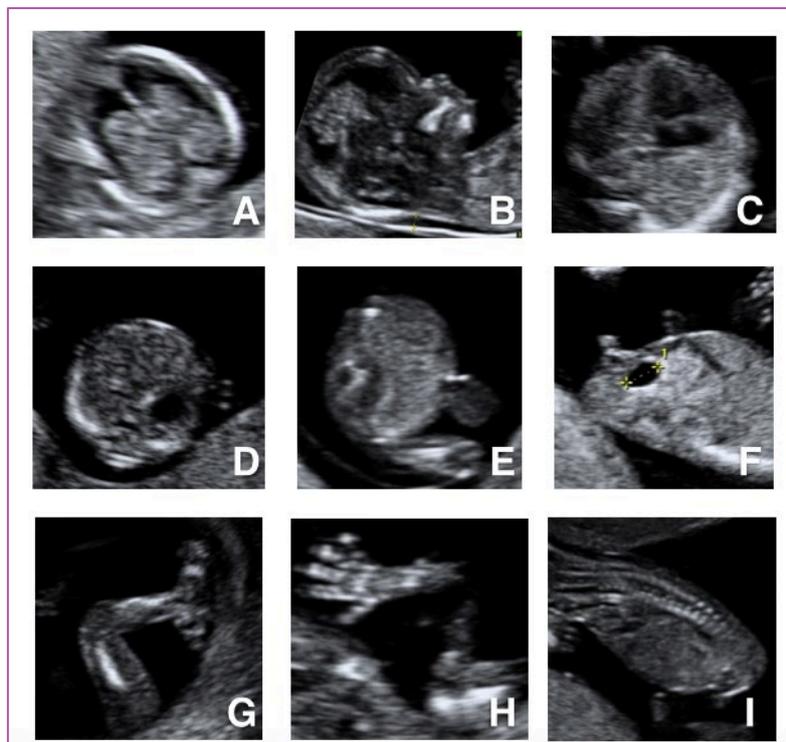
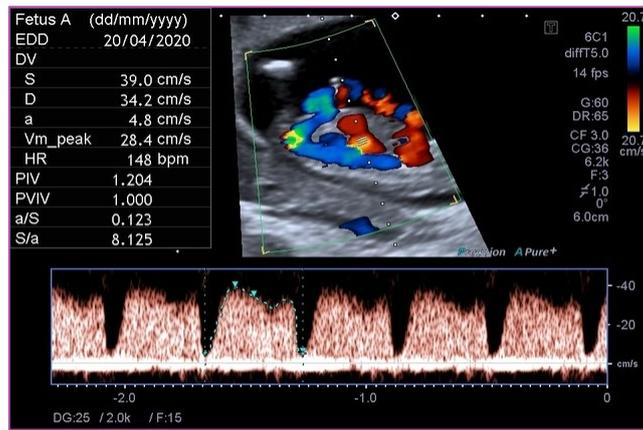
- La magnificación de la imagen debe ser tal que el tórax fetal ocupe la mayor parte de la imagen.
- Corte apical de cuatro cámaras del corazón fetal (Figura B).
- El Doppler pulsado, con un volumen de muestra de 2,0 a 3,0 mm, posicionado a través de la válvula tricúspide de tal forma que el ángulo de dirección de flujo sea menor a 30° con respecto a la dirección del septum interventricular.

- La regurgitación tricuspídea se diagnostica al observar flujo reverso al menos durante la mitad de la sístole con velocidad > 60 cm/s.
- El volumen de muestra debe posicionarse a través de la válvula por lo menos tres veces en un intento de evaluar las tres valvas.



### Flujo del ductus venoso

- Feto inmóvil.
- Magnificación: sólo tórax y abdomen fetal en la pantalla.
- Corte ventral para-sagital derecho del tronco fetal y con Doppler color observar vena umbilical, ductus venoso y corazón fetal.
- El volumen de muestra del Doppler pulsado pequeño (1- 0,5 mm).
- Ángulo de insonación < 30° respecto al eje longitudinal del ductus venoso.
- El filtro con baja frecuencia (50-70 Hz).
- Velocidad de barrido alta (2-3 cm/s).
- Estudio de la onda a: medir IPV.



ANATOMÍA ECOGRÁFICA EN SEMANA 11 13,6 ISUOG. A: CRÁNEO Y CEREBRO. B: PERFIL DE LA CARA. C: CORTE DE CUATRO CÁMARA CARDÍACAS. D: ESTÓMAGO. E: INSERCIÓN ABDOMINAL DEL CORDÓN UMBILICAL. F: VEJIGA URINARIA. G: EXTREMIDAD INFERIOR CON TRES SEGMENTOS. H: EXTREMIDAD SUPERIOR CON MANO ABIERTA. I: VISTA SAGITAL DE LA COLUMNA VERTEBRAL

## Marcadores bioquímicos

Los marcadores serológicos más utilizados son: subunidad beta de la gonadotropina coriónica ( $\beta$ HCG) y la proteína asociada al embarazo (PAPP-A), entre otros.

La *free*  $\beta$ HCG es un marcador efectivo para el primer y segundo trimestre. Los niveles séricos tienden a ser más altos en pacientes afectados con síndrome de Down. La tasa de detección es del 46 % con una tasa de falsos positivos del 5 %. Su mayor poder discriminativo es en la semana 10

La PAPP-A es una proteína asociada al embarazo, producida por el trofoblasto. Sus niveles están disminuidos en pacientes con síndrome de Down. La tasa de detección es del 50 % con una tasa de falsos positivos del 5 % (mayor poder discriminativo en semana 10).

El test combinado para el tamizaje o *screening* (valoración ecográfica y bioquímica), en el primer trimestre constituye la ventana más importante para estimar el riesgo de anomalías cromosómicas.

### Cálculo para determinar la probabilidad de cromosopatías

Luego de la valoración de los parámetros ecográficos y bioquímicos, los datos son introducidos en programas especializados en el que se consignan las características étnicas, edad, hábitos maternos que relacionados a través de cálculos estadísticos se obtiene el riesgo de alteraciones cromosómicas y de otros síndromes clínicos, cuando se adiciona el factor de crecimiento placentario (PLFG).

Los programas actualmente en uso brindan información, no sólo de probabilidad de alteraciones cromosómicas, sino también de curvas de

crecimiento, valoración de anemia fetal, predicción de preeclampsia, etc. y el programa de la Fetal Medicine Foundation, entre otros.

### Tasa de detección

La tasa de detección de la translucencia nuchal más la edad materna para el síndrome de Down es del 70-80 % con una tasa de falsos positivos del 5 %.

Cuando se adicionan otros marcadores (hueso nasal, ductus venoso y regurgitación tricuspídea), la tasa de detección aumenta a más del 90 %, con una tasa de falsos positivos del 2 al 5 %.

Combinadas con marcadores bioquímicos del primer trimestre como PAPP-A y  $\beta$ HCG, la tasa de detección aumenta al 95 % con una tasa de falsos positivos del 5 %.

Método de cribado	TD (%)
Edad materna (EM)	30
EM y bioquímica en suero materno a las 15-18 semanas	50-70
EM y translucencia nuchal (TN) a las 11-13 <sup>+6</sup> semanas	70-80
EM, TN y $\beta$ -hCG libre y PAPP-A en suero materno a las 11-13 <sup>+6</sup> semanas	85-90
EM, TN y hueso nasal (HN) a las 11-13 <sup>+6</sup> semanas	90
EM, TN, HN y $\beta$ -hCG libre y PAPP-A en suero materno a las 11-13 <sup>+6</sup> semanas	95

*hCG gonadotropina coriónica humana, PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo*

TABLA 1. RELACIÓN ENTRE CROMOSOMOPATÍAS, MARCADORES BIOQUÍMICOS Y TN EN EL PRIMER TRIMESTRE (SNIJDERS Y COLS., 1996)

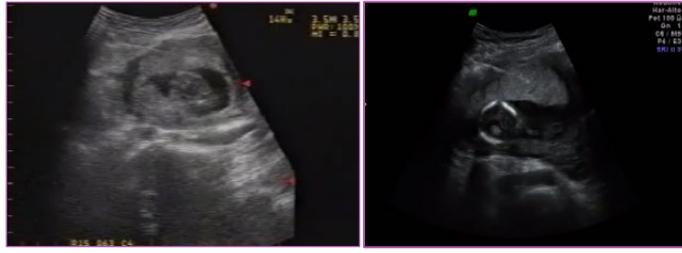
CROMOSOMOPATÍA	PAPP-A	SUBUNIDAD LIBRE $-\beta$ HCG	TN
Síndrome de Down	Disminuida	Aumentada	Aumentada
Trisomía 18	Disminuida	Disminuida	Aumentada
Trisomía 13	Disminuida	Disminuida	Aumentada
Síndrome de Turner	Disminuida	Normal	Aumentada
Otras alteraciones de los cromosomas sexuales (47XXX, 47 XXY, 47XYY)	Normal	Normal	Aumentada
Triploidía tipo I	Disminuida	Aumentada	Aumentada
Triploidía tipo II	Disminuida	Disminuida	Aumentada

## Técnicas invasivas

Las principales indicaciones para las técnicas invasivas son edad materna avanzada, antecedentes previos de alteraciones cromosómicas, detección ecográfica de anomalías fetales y riesgo elevado de alteraciones cromosómicas luego del test de *screening* o tamizaje.

### Procedimientos invasivos

**Biopsia de vellosidades coriales (BVC):** es la obtención de una muestra de corion por vía transabdominal para estudio citogenético, bioquímico o molecular. Se realiza a partir de la semana 12 de gestación con un riesgo de pérdida embrionaria del 0,5 al 1 %.



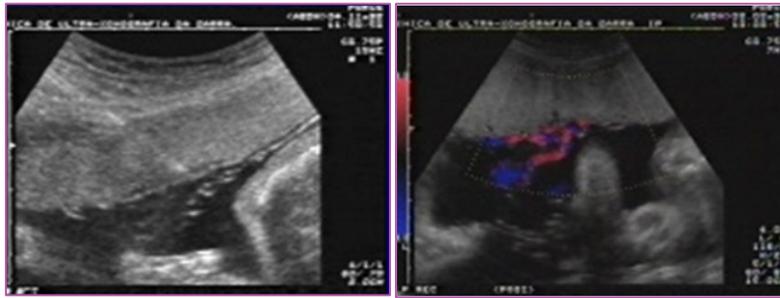
BIOPSIA DE VELLOSIDADES CORIALES

**Amniocentesis (AC):** es la obtención de líquido amniótico por vía transabdominal a partir de la semana 16, para la realización de un estudio citogenético, bioquímico o molecular. El riesgo de pérdida fetal es de alrededor del 0,4 %.



AMNIOCENTESIS

**Cordocentesis:** es la toma de muestra de sangre fetal del cordón umbilical (vena umbilical) luego de la semana 18, para la realización de un estudio citogenético, bioquímico o molecular o bien para el tratamiento de la anemia fetal; transfusión intrauterina (TIU). El riesgo de pérdida fetal es del 1 al 3 %.



### CORDOCENTESIS

La certeza diagnóstica de los métodos invasivos es superior al 98 %.

La paciente debe ser informada y asesorada acerca de los riesgos asociados a las técnicas invasivas.

## Preeclampsia

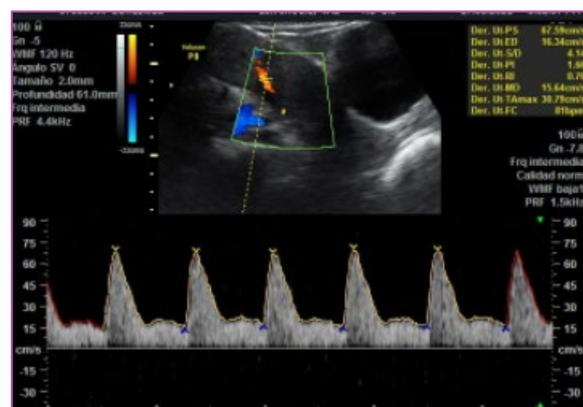
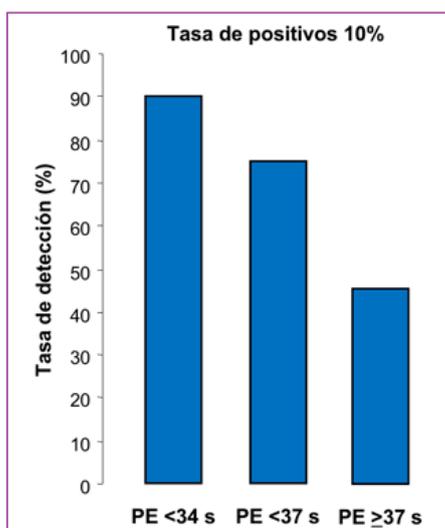
La preeclampsia es una de las principales causa de morbimortalidad materna y perinatal; el grado de alteración de la placentación, la incidencia de efectos adversos fetales y maternos a corto plazo y las consecuencias a largo plazo son inversamente proporcionales a la edad gestacional en el momento de la aparición de la enfermedad. La PE aparece en un 2-5 % de los embarazos. La proporción depende de las características demográficas de la población a estudio. Por ejemplo, en mujeres de raza negra la proporción es 2-3 veces mayor que en las de raza blanca. En un tercio de los casos esta condición conduce al parto antes de las 37 semanas de gestación (PE pretérmino) y en dos tercios el parto se produce a las 37 semanas o posteriormente (PE a término).

Los algoritmos que combinan las características maternas, presión arterial media, Doppler de la arteria uterina y pruebas bioquímicas como la determinación de los niveles de proteína asociada al embarazo (PAAP-A) y el factor del crecimiento placentario (PLFG) entre las 11 y 13,6 semanas

podrían identificar alrededor del 90 %, 80 % y 60 % de los embarazos que posteriormente desarrollarán preeclampsia temprana (antes de las 34 semanas), intermedia (34-37 semanas) y tardía (después de las 37 semanas), para una tasa de falsos positivos del 5 % (AKOLEKAR, 2011).

En el estudio ASPRE, las mujeres fueron examinadas para detectar preeclampsia (PE) a las 11 a 13 semanas mediante el **algoritmo FMF**. En el grupo de alto riesgo (riesgo de > 1 en 100), el uso de aspirina (150 mg/día) desde las 12 hasta las 36 semanas de gestación redujo la incidencia de PE antes de las 34 semanas en > 80 % y la PE antes de las 37 semanas en > 60 %.

Otra de las intervenciones que previene el desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo es el suplemento de calcio que posee un efecto protector del riesgo de padecer preeclampsia (RR 0.48 [IC 95 % 0.30-0.69]). El mayor efecto se produce en el subgrupo de mujeres con alto riesgo de hipertensión (RR 0.22 [IC 95% 0.12-0.42]), y en las que tienen una ingesta inicial de calcio baja (RR 0.36 [IC 95% 0.18-0.70]) (HOFMEYR, 2007).



Método de cribado	Tasa de detección		
	PE <34 s	PE <37 s	PE ≥37 s
Factores maternos	58%	50%	38%
Factores maternos más:			
PAM	65%	60%	43%
PAM, IPUT	80%	70%	44%
PAM, PLGF	85%	73%	47%
PAM, IPUT, PLGF	90%	75%	47%

## Tamizaje de ADN libre en sangre materna

El análisis de ADN libre en sangre materna proviene de fragmentos placentarios que se liberan al torrente sanguíneo de la madre a partir de las 9 semanas en adelante hasta el nacimiento. La tasa de detección de 99,9 % de los fetos con trisomía 21 y 98 % de los fetos con trisomías 18 o 13, con una tasa de falsos positivos (FP) de 0,1-0,2 %. Por lo tanto, en embarazos únicos el rendimiento del cribado para estas trisomías es superior, por la mayor tasa de detección y la menor tasa de FP, a cualquiera de los otros métodos que combinan edad, hallazgos ecográficos del primer o segundo trimestre y análisis bioquímico de primer o segundo trimestre. Este método puede utilizarse también para cribar aneuploidías ligadas a los cromosomas sexuales y algunas microdeleciones (síndrome de cri du chat, síndrome de Di George, síndrome de Prader-Willi, síndrome 1p36, síndrome de Angelman).

Method of screening	Proportion of total population	Proportion of all cases of T21
Maternal age	5% / 20%	30% / 50%
Second trimester serum biochemistry	5%	50-70%
Age, NT, FHR, $\beta$ -hCG, PAPP-A (combined)	3-5%	90%
Combined plus additional ultrasound markers	2.5%	95%
Cell free DNA in maternal blood	<0.1%	>99%

FUENTE: FMF (<<https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/852?locale=es>>)

## Bibliografía

- AKOLEKAR R, BOWER S, FLACK N, BILARDO CM, NICOLAIDES KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11–13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):38–45. <<https://doi.org/10.1002/pd.2644>>
- ALFIREVIC Z, GOSDEN C, NEILSON JP. Chorion villus sampling versus amniocentesis for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 1998;(4):1–8.
- ALFIREVIC Z. Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000077. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd000077>>
- ASENSIO SH, FIGUEROA LONGO JG, PELGRINA IA. Intrauterine exchange transfusion: a new technique. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;95(8):1129-1133. <[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(66\)80015-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(66)80015-7)>
- CHEN EZ, CHIU RW, SUN H, ET AL. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One.* 2011;6(7):e21791. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021791>>
- CHIU RW, AKOLEKAR R, ZHENG YWL, ET AL. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ.* 2011;342:c7401. <<https://doi.org/10.1136/bmj.c7401>>
- CHIU RW, CHAN KC, GAO Y, ET AL. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal

- plasma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(51):20458-20463.  
<<https://doi.org/10.1073/pnas.0810641105>>
- CUCKLE HS, MALONE FD, WRIGHT D, ET AL. Contingent screening for Down syndrome- results from the FaSTER trial. *Prenat Diagn*. 2008;28(2):89-94.  
<<https://doi.org/10.1002/pd.1913>>
- DEPARTMENT OF HEALTH, SOCIAL SERVICES AND PUBLIC SAFETY, NORTHERN IRELAND, NATIONAL ASSEMBLY FOR WALES, SCOTTISH EXECUTIVE, DEPARTMENT OF HEALTH. Second report of the UK National Screening Committee. London: DoH; 2000.  
<[www.nsc.nhs.uk/pdfs/secondreport.pdf](http://www.nsc.nhs.uk/pdfs/secondreport.pdf)>
- DIRECCIÓN DE ESTADÍSTICAS E INFORMACIÓN DE SALUD (DEIS). Estadísticas Vitales, Información Básica Año 2010. Buenos Aires, 2011. <[www.deis.gov.ar](http://www.deis.gov.ar)>
- DIRECCIÓN DE ESTADÍSTICAS E INFORMACIÓN EN SALUD (DEIS). Estadísticas Vitales – Información Básica – Año 2009. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina.
- EHRICH M, DECIU C, ZWIEFELHOFER T, ET AL. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):205.e1–11. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.060>>
- FAN HC, BLUMENFELD YJ, CHITKARA U, ET AL. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(42):266-271. <<https://doi.org/10.1073/pnas.0808319105>>
- FAVRE R, KOHLER M, GASSER B, MULLER F, NISAND I. Early fetal megacystis between 11 and 15 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;14(6):402–406.  
<<https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1999.14060402.x>>
- FREDA VJ, ADAMSON KJ. Exchange transfusion in utero. Report of case. *Am J Obstet Gynecol*. 1964;89:817-821.
- GOLBUS MS, HARRISON MR, FILLY RA, ET AL. In utero treatment of urinary tract obstruction. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;142(4):383-388.  
<[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)32377-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)32377-8)>
- GRATACÓS E, GÓEZ R, NICOLAIDES K, ROMERO R, CABERO L. *Medicina Fetal*. Editorial Panamericana; 2009. Capítulo 30; p. 293.
- HARRISON MR, ADZICK NS, BULLARD KM, ET AL. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. *J Pediatric Surg*. 1997;32(11):1637-1642.  
<[https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(97\)90472-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(97)90472-3)>

- JEPSEN RG, FORBES CA, SOWDEN AJ, LEWIS RA. Increasing informed uptake and non-uptake of screening: evidence from a systematic review. *Health Expectations*. 2001;4(2):116-126. <<https://doi.org/10.1046/j.1369-6513.2001.00143.x>>
- LILEY AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Brit Med J*. 1963;2(5365):1107-1109.
- LO YM, CORBETTA N, CHAMBERLAIN PF, ET AL. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997;350(9076):485-487. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)02174-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)02174-0)>
- MALONE FD. Nuchal translucency-based Down syndrome screening: barriers to implementation. *Semin Perinatol*. 2005;29(4):272-276. <<https://doi.org/10.1053/j.semperi.2005.05.002>>
- NICOLAIDES KH, SYNGELAKI A, ASHOOR G, ET AL. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):374.e1-6. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.033>>
- NICOLAIDES KH, SYNGELAKI A, GIL M, ATANASOVA V, MARKOVA D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenatal Diagnosis*. 2013;33(6):575-579. <<https://doi.org/10.1002/pd.4103>>
- PALOMAKI GE, STEINORT K, KNIGHT GJ, HADDOW JE. Comparing three screening strategies for combining first- and second-trimester Down syndrome markers. *Obstet Gynecol*. 2006;107:367-375. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000195061.48747.f4>>
- REGISTRO NACIONAL DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE ARGENTINA (RENAC-Ar). Reporte anual 2012.
- ROBYR R, BENACHI A, DAIKHA-DAHMANE F, MARTINOVICH J, DUMEZ Y, VILLE Y. Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(5):478-482. <<https://doi.org/10.1002/uog.1878>>
- SCHWARCZ R, DUVERGES C, DIAZ AG, FESCINA, RH. *Obstetricia*. Quinta edición. Segunda reimpresión. Editorial El Ateneo; 1995.
- SEPULVEDA W. Megacystis in the first trimester. *Prenat Diagn*. 2004;24(2):144-149. <<https://doi.org/10.1002/pd.790>>

- SHUE EH, HARRISON M, HIROSE S. Maternal-fetal surgery. History and general considerations. *Clin Perinatol.* 2012;39(2):269-278. <<https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.04.010>>
- SISTEMA ESTADÍSTICO DE SALUD (SES). Mortalidad Infantil según criterios de reducibilidad. Taller de Expertos, 22 y 23 de septiembre 2011. Serie 3, Número 56. Tercera Revisión, Edición 2012.
- SNIJDERS RJM, NICOLAIDES KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp. 109-113.
- SPENCER K, SPENCER CE, POWER M, DAWSON C, NICOLAIDES KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG.* 2003;110:281-286.
- VAN RAVENSWAAIJ R, TESSELAAR-VAN DER GOOT M, DE WOLF S, VAN LEEUWEN-SPRUIJT M, VISSER GHA, SCHIELEN PCJL. First-trimester serum PAPP-A and f $\beta$ -hCG concentrations and other maternal characteristics to establish logistic regression-based predictive rules for adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):50-57. <<https://doi.org/10.1002/pd.2610>>
- WALD NJ, HUTTLY WJ, HACKSHAW AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet.* 2003;361(9360):835-836. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12680-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12680-3)>
- WALD NJ, RODECK C, HACKSHAW AK, ET AL. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess.* 2003;7(11):1-77. <<https://doi.org/10.3310/hta7110>>
- WALD NJ, WATT HC, HACKSHAW AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med.* 1999;341:461-467.
- WRIGHT D, BRADBURY I, BENN P, ET AL. Contingent screening for Down syndrome is an efficient alternative to non-disclosure sequential screening. *Prenat Diagn.* 2004;24(10):762-766. <<https://doi.org/10.1002/pd.974>>

ZIMMERMANN B, HILL M, GEMELOS G, ET AL. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenat Diag.* 2012;32(13):1233-1241. <<https://doi.org/10.1002/pd.3993>>

