

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES  
POSTGRADO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

**Características maternas y fetales asociadas al valor MoM  
de los marcadores bioquímicos del Screening prenatal del  
primer trimestre**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**AUTOR:**

Dr. Héctor Elí Cepeda Rodríguez

**TUTOR:**

Dr. Antonio José Villavicencio Moreno

**CO-TUTOR:**

Dr. Ricardo Lozano

Mérida-Venezuela

2014

**Características maternas y fetales asociadas al valor MoM de los  
marcadores bioquímicos del Screening prenatal del primer trimestre**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Trabajo Especial de Grado presentado por el Médico Cirujano Hector Elí  
Cepeda Rodríguez, CI: 15.174.336, ante el Consejo de la Facultad de  
Medicina de la Universidad de Los Andes como credencial de Mérito para la  
obtención del título de Especialista en Obstetricia y Ginecología.

## RESUMEN

### CARACTERISTICAS MATERNAS Y FETALES ASOCIADAS AL VALOR MoM DE LOS MARCADORES BIOQUIMICOS DEL SCREENING PRENATAL DEL PRIMER TRIMESTRE

**Autor:** Cepeda Rodríguez Héctor E.

**Tutor:** Villavicencio Moreno Antonio.

**Introducción:** El Screening del primer trimestre consiste en la valoración bioquímica de dos moléculas de integración feto-placentaria; la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ HCG) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), que conjuntamente con la determinación ecográfica de la translucencia nuchal (TN), la edad gestacional y el riesgo a priori con respecto a la edad materna, se puede tener una estimación del compromiso de tener una gestación con síndrome de Down con un 90% de sensibilidad. **Objetivos:** Determinar el alcance que tiene el screening prenatal del primer trimestre al momento de detectar patologías de la gestante y el neonato. **Metodología:** La investigación es de tipo correlacional. En este estudio se evaluó la relación entre los marcadores de interacción fetoplacentaria (GCH y PAPP-A) con las patologías que presentaron las gestantes y los neonatos, con el propósito de estimar un pronóstico en las gestantes que presentaron uno o ambos marcadores bioquímicos alterados. **Resultados:** En el estudio de los resultados se dividió la población en dos grupos; aquellas con resultados de riesgo para T21 (observados en 10 casos) y las pacientes con bajo riesgo de T21 (n: 92). La edad materna con riesgo se encuentra en promedio de 38,9 años. Solo 1 caso se pudo confirmar como Síndrome de Down. Solo al 20% de las pacientes de riesgo le fue sugerida la realización de un cariotipo. La edad materna aumentada, eleva el riesgo de complicación durante el embarazo. **Conclusiones:** En este estudio se manifestó que todas las pacientes que postergan su maternidad a edades mayores de 35 años tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones y trisomías durante el embarazo.

**Palabras clave:** translucencia nuchal, marcador bioquímico.

## SUMMARY

### MATERNAL AND FETAL CHARACTERISTICS ASSOCIATED WITH MoM VALUE OF BIOCHEMICAL MARKERS OF PRENATAL SCREENING FIRST TRIMESTER

**Author:** Hector E. Rodriguez Cepeda

**Tutor:** Antonio Moreno Villavicencio.

**Introduction:** Screening of first trimester biochemical assessment consists of two molecules of fetoplacental integration; beta human chorionic gonadotropin (f $\beta$ HCG) fraction and plasma pregnancy-associated protein A (PAPP -A), which together with ultrasound measurement of nuchal translucency (NT), gestational age and risk priori on maternal age, you can get an estimate of the commitment of having a pregnancy with Down syndrome with 90 % sensitivity. **Objectives:** To determine the scope that prenatal screening in the first trimester when detecting diseases of the mother and newborn. **Methodology:** The research is correlational. In this study the relationship between interaction fetoplacental markers (HCG and PAPP -A) with the pathologies presented pregnant and infants, in order to estimate prognosis in pregnant women who had one or both altered biochemical markers were evaluated. **Results:** In the study population the results were divided into two groups; those with risk results for T21 (seen in 10 cases) and patients with low risk for T21 (n = 92). Maternal age at risk are on average 38.9 years. Only one case was confirmed as Down syndrome. Only 20% of patients it was suggested risk performing a karyotype. Increased maternal age increases the risk of complications during pregnancy. **Conclusions:** This study showed that all patients who delay childbearing to older ages than 35 years have a higher risk of complications during pregnancy and trisomies.

**Keywords:** nuchal translucency, biochemical marker.

## INDICE

pp.

RESUMEN.....	iii
SUMMARY.....	iv
INDICE DE CUADROS.....	vi
INDICE DE FIGURAS.....	vii
CAPITULO I	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
Objetivos de la investigación.....	4
Objetivo General de la investigación.....	4
Objetivos específicos de la investigación.....	4
Justificación de la investigación.....	5
Alcances de la investigación.....	5
Limitaciones de la investigación.....	5
CAPITULO II	
MARCO TEORICO	
Antecedentes de investigaciones previas.....	6
Bases teóricas.....	9
Screening prenatal de cromosomopatías.....	9
Proteína asociada al embarazo.....	10
Gonadotropina Coriónica Humana.....	12
Preeclampsia.....	13
Hipótesis.....	17
Variables.....	18
CAPITULO III	
MARCO METODOLOGICO	
Tipo de investigación.....	19
Enfoque de investigación.....	20
Diseño de investigación	
Población y muestra.....	22
Descripción del diseño experimental.....	23
Obtención y tratamiento de la muestra.....	24
Sistema de recolección de datos.....	25
Análisis estadístico.....	26
CAPITULO IV	
Resultados y discusión.....	27
CAPITULO V	
Conclusiones y recomendaciones.....	33

## INDICE DE CUADROS

	pp.
<b>Cuadro 1.</b> Comportamiento de f $\beta$ HCG y PAPP-A en función de variables materna.....	9
<b>Cuadro 2.</b> Tasa de detección de cada una de las estrategias de cribado.....	10
<b>Cuadro 3.</b> .....	27
<b>Cuadro 4.</b> Edad Materna, Riesgo de T21, valores de HCG libre y PAPP-A en gestantes que presentaron complicaciones durante el embarazo y gestantes que no presentaron complicaciones.....	29

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## INDICE DE FIGURAS

	pp.
<b>Figura 1.</b> Valores MoMs y las patologías de las gestantes.....	25
<b>Figura 2.</b> Niveles de HCG fracción libre y Polipéptido A asociado al embarazo expresados en unidades MoM en los dos casos de fetos con alteraciones confirmadas luego del nacimiento.....	29

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

# CAPÍTULO I

## EL PROBLEMA

### Planteamiento del problema

En los últimos años el principal objetivo de la obstetricia y la medicina fetal es la atención de la gestante y el feto, por métodos eficientes y precoces, los cuales permiten un desarrollo natural del embarazo sin inconvenientes. Las anomalías cromosómicas son causa frecuente de muerte perinatal y de discapacidad mental de los infantes, por esta razón la ciencia se ha enfocado en desarrollar métodos de detección tempranos y con una gran sensibilidad, siendo pionero en estos estudios el investigador Nicolaides, quien en el 2000 desarrolla una prueba de tamizaje para la detección del síndrome de Down durante el primer trimestre de embarazo<sup>1</sup>.

El Screening del primer trimestre consiste en la valoración bioquímica de dos moléculas de integración feto-placentaria; la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ HCG) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), que conjuntamente con la determinación ecográfica de la translucencia nucal (TN), la edad gestacional y el riesgo a priori con respecto a la edad materna, se puede tener una estimación del compromiso de tener una gestación con síndrome de Down con un 90% de sensibilidad<sup>1,2,3,4,5,6</sup>.

Ahora bien, es innegable la importancia que tiene el screening prenatal del primer trimestre, debido a su capacidad para discriminar aquellas pacientes con riesgo de tener fetos con síndrome de Down o trisomía 21, y así reducir las pruebas confirmatorias como la amniocentesis<sup>3, 5, 6</sup>.

Las pruebas de tamizaje en Venezuela no están bien instituidas y limitan la determinación del riesgo en estados avanzados del embarazo, se obvia a menudo establecer una correcta valoración de la translucencia nuchal disminuyendo la sensibilidad a un 60%<sup>7</sup>, incluso se posterga la determinación de riesgo al segundo trimestre de embarazo mediante la prueba sanguínea de tripleta genética<sup>8, 9, 10</sup>.

La prueba de tamizaje del screening del segundo trimestre (tripleta genética) tiene una ventaja con respecto al test del primer trimestre, que permite obtener riesgo de alteración del tubo neural, ya que aplica la determinación de alfa feto proteína AFP entre sus biomarcadores<sup>8, 9</sup>, pero en contraparte retrasa el tiempo de la estimación de riesgo al segundo trimestre y prolonga una posible confirmación de la aberración cromosómica, generando un estado de ansiedad mayor por parte de los padres<sup>10</sup>.

Por otra parte, existen distintos estudios donde se explica la variación de los biomarcadores del primer trimestre y lo comparan con patologías específicas del embarazo, como es el caso de la disminución de la Proteína "A" asociada al embarazo (PAPP-A) y su relación con la muerte fetal, amenaza de aborto, parto pretérmino, retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), diabetes gestacional, desprendimiento de placenta, y trastornos hipertensivos del embarazo<sup>7, 11, 12</sup>.

De igual manera, se han realizado estudios de la fβHCG y patologías en el transcurso del embarazo, en donde destaca que niveles reducidos de esta hormona entre las semanas 10-14 pueden ser un marcador de la inadecuada placentación, siendo esta una posible explicación de su asociación con un posterior desarrollo de la hipertensión inducida por el embarazo y el retraso de crecimiento intrauterino<sup>7, 11, 12.</sup>

Por lo descrito anteriormente, se propone investigar cuales patologías estas relacionadas con resultados falsos positivos del screening prenatal del primer trimestre y el comportamiento de los biomarcadores en la población de mujeres embarazadas que ha acudido al Centro Diagnóstico de Infertilidad y Enfermedades Ginecológicas (CEDIEG) durante el período 2011 al 2013.

En este orden de ideas, fue necesario plantearse algunas interrogantes que a lo largo de la investigación se profundizaron en concordancia a los objetivos planteados.

¿Qué patologías de la gestante y el neonato se pueden asociar con resultados falso positivos del screening del primer trimestre?

¿Cuál fue el comportamiento de la fβHCG y la PAPP-A en aquellas pacientes que cursaron con patologías durante el embarazo?

¿Qué porcentaje de pacientes con riesgo de trisomía 21 según la dupleta genética le fue sugerida una prueba confirmatoria de tipo amniocentesis?

¿Cuál es la sensibilidad del screening prenatal del primer trimestre al momento de identificar embarazos con síndrome de Down?

## **Objetivos de la investigación**

### **Objetivo general**

Determinar el alcance que tiene el screening prenatal del primer trimestre al momento de detectar patologías de la gestante y el neonato.

### **Objetivos específicos**

- Identificar las patologías de las gestantes y los neonatos que se pueden asociar con un resultado falso positivo en la dupleta genética.
- Establecer cuál es la sensibilidad de la dupleta genética al momento de diagnosticar un síndrome de Down.
- Evaluar el protocolo de diagnóstico de las malformaciones cromosómicas que emplea los obstetras que remiten a las pacientes al CEDIEG para la determinación de riesgo de trisomía 21.

## **Justificación de la investigación**

Esta investigación pretendió poner en evidencia las implicaciones patológicas que están asociadas con un resultado falso positivo en el screening prenatal del primer trimestre (fetos con cariotipo normal), lo que permitió tener una mejor comprensión de la etiopatología de la interacción feto-placentaria, ampliando así el conocimiento de la dupleta genética determinando el alcance que tiene la misma al momento de predecir patologías que se pudieran desarrollar en el embarazo incluso antes que estas manifiesten los síntomas clínicos.

## **Alcance de la investigación.**

Se propuso poner de manifiesto las patologías materno-fetales que pudieran estar asociadas con alteraciones de los marcadores de interacción feto-placentaria de la dupleta genética (f $\beta$ HCG y PAPP-A).

## **Limitaciones de la investigación.**

Las principales limitaciones que tuvo la investigación fue el escaso aporte de los datos ecográficos y los datos clínicos de la gestante por parte de algunos obstetras que referían sus pacientes para la determinación del riesgo de aneuploidias, lo cual dificultó el seguimiento de las mismas.

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### Antecedentes de investigación

En el año 2005 Donatella Gerulewicz publicó una revisión detallada del comportamiento de todos los marcadores de integración feto-placentaria que se utilizan en el primer y segundo trimestre para la determinación del riesgo de que las pacientes tengan un embarazo con síndrome de Down. En el describe: la relación que hay entre niveles elevados de AFP y los defectos abiertos del tubo neural (acranea o espín bífida), onfaloceles, gastrosquisis, bandas amnióticas, desprendimiento de la placenta y hemorragias feto-maternas. Por otro lado se describe que los niveles disminuidos de esta proteína se asocian a alteraciones cromosómicas fetales<sup>11</sup>.

En cambio, el comportamiento de la HCG se expresó aumentada en asociación con: alteraciones cromosómicas fetales, preeclampsia, y restricciones del crecimiento intrauterino. Igualmente se describe que los niveles disminuidos otra hormona importante, el estriol no conjugado, se relacionan con deficiencias de sulfatasa placentaria, partos prolongados (mayor a 41 semanas), y alteraciones cromosómicas fetales<sup>11</sup>.

En concordancia con la PAPP-A refiere que existe una relación entre los niveles disminuidos en el primer trimestre y muerte fetal, parto a pretérmino, restricción en el crecimiento, diabetes gestacional, alteraciones cromosómicas fetales, y algunos síndromes genéticos como el de Cornelia de Lange<sup>11</sup>.

Nicolaides en el año 2000, realizó un estudio con 5.297 gestantes a las que se les ofreció el test de cribado del primer trimestre, basado en la combinación de la medición del pliegue nucal y los valores de  $\beta$ -HCG y PAPP-A en suero materno, para valorar el riesgo individual de cada paciente. Después se realizó una búsqueda en la base de datos, identificando las gestaciones simples y se estudiaron las complicaciones halladas en estas pacientes, identificando cuáles eran y estudiando más detalles sobre su evolución. El estudio demostró que los valores de PAPP-A en suero materno a las 10-14 semanas de gestación, son menores en gestaciones que acaban en aborto, que van a desarrollar hipertensión gestacional o retraso del crecimiento intrauterino, como también en aquellas pacientes en las que existía diagnóstico de diabetes *mellitus* o desarrollaron posteriormente diabetes gestacional<sup>13</sup>.

Poco después para el año 2002, un grupo de investigadores de la Universidad de Cambridge liderados por el Dr. Gordon Smith realizaron un estudio multicéntrico recopilando 8.839 pacientes, observaron que, las mujeres que presentaban valores de PAPP-A por debajo del percentil 5 en la semana 8-14 de gestación, tenían un riesgo elevado de resistencia del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, preeclampsia y muerte fetal.

Este estudio llega a la conclusión de que la concentración de la PAPP-A, como proteína específica del trofoblasto que regula la función de factores de crecimiento insulinoides (IGF), es altamente predictiva de posteriores complicaciones perinatales en la gestación<sup>14</sup>.

Spencer y colaboradores publicaron en el año 2008, un estudio que comparó los niveles de la PAPP-A en el primer trimestre (11-13 semanas de gestación) entre 47.770 gestantes sanas y 224 gestantes que desarrollaron preeclampsia, obteniendo niveles significativamente más bajos en PAPP-A en las pacientes preeclámpsicas, a pesar de estos resultados, no considera que la PAPP-A, como marcador aislado, sea un fuerte marcador predictivo de la preeclampsia, añadiendo la necesidad de asociarlo a un estudio eco-Doppler de las arterias uterinas en el primer y/o segundo trimestre de gestación<sup>15</sup>.

Posteriormente (2007) Spencer y colaboradores evaluaron la PAPP-A y la proteína placentaria 13 (PP-13) en el primer trimestre y el Índice Pulsatilidad de las arterias uterinas en el segundo trimestre de gestación en pacientes sanas y pacientes con preeclampsia, obteniendo como resultados, un mayor valor predictivo de preeclampsia al asociar los datos obtenidos de la agrupación de los valores de la PP-13 y la PAPP-A junto con el Doppler<sup>16</sup>.

De igual manera Nicolaidis en el 2009, plantea el estudio en el primer trimestre de la arteria uterina mediante doppler, junto con los marcadores serológicos fβHCG y PAPP-A para estimar un riesgo de que la paciente padezca de una preeclampsia y alteraciones cromosómicas fetales<sup>13</sup>.

Por otro lado en el año 2008 Canini y colaboradores realizaron un estudio donde se evaluó la capacidad que tiene la fβHCG determinada en el segundo trimestre como método predictivo de preeclampsia, concluyendo que sus niveles disminuidos están relacionados con esta patología<sup>17</sup>. Ese mismo año Spencer y colaboradores publican un estudio realizado en la universidad de Toronto, donde discrepan con los resultados obtenidos por Canini debido a que no encuentran significancia estadística en la fβHCG y la hipertensión asociada al embarazo<sup>15</sup>.

## BASES TEÓRICAS

**Screening prenatal de cromosopatías:** es una técnica de tamizaje, la cual consiste en determinar el riesgo de que una paciente embarazada sufra con una alteración cromosómica fetal, principalmente la trisomía 21<sup>18, 19, 20</sup>.

Existen dos protocolos para la determinación del riesgo basados en la edad gestacional<sup>20</sup>; la dupleta genética es el más precoz se realiza entre la semanas 8 y 13 de gestación, y consiste en la estimación sérica materna de dos marcadores de integración feto-placentario la PAPP-A y la fβHCG, además un marcador ecográfico (translucencia nucal) que junto con la edad materna y los datos de corrección (peso, raza, tipo de concepción del embarazo, el hábito de consumo del tabaco y edad gestacional) se agrupan en valores de múltiplos de mediana (MoMs) para la determinación del riesgo de trisomías 21, 18, y 13. Este método tiene una sensibilidad del 90% con una tasa de falso positivo de un 5%. La tabla numero 1 expresa la variación de los biomarcadores en relación a los valores de corrección<sup>7, 21, 22</sup>.

**Cuadro 1.** Comportamiento de fβHCG y PAPP-A en función de variables materna (comparado con una mujer caucasiana, multipara, no fumadora y gestación espontánea). FIV: *Fecundación in vitro*.

Variable	fβHCG	PAPP-A	
Raza	Afro-caribeña	↑ 12%	↑ 57%
	Sur Asia	↓ 9%	↑ 3%
	Este Asia	↑ 8%	↑ 9%
Nulípara	↑ 2%	↑ 2%	
Fumadoras	↓ 4%	↓ 17%	
FIV	↑ 9%	↓ 10%	

Por otro lado, tenemos la tripleta genética o screening del segundo trimestre, que determina tres biomarcadores, AFP, HCG, y estriol no conjugado, los cuales se ajustan en unidades MoMs con los datos de corrección y junto con la edad materna se determina el riesgo de trisomía 21, 18, 13, y alteraciones del tubo neural, obteniendo una sensibilidad del 70% con una tasa de falso positivo del 5%. En la tabla 2 se observa la sensibilidad que tiene los distintos métodos de detección de síndrome de Down<sup>22, 23</sup>.

**Cuadro 2.** Tasa de detección de cada una de las estrategias de cribado. EM: Edad materna. BQ: Bioquímica. IT: Primer trimestre. 2T: Segundo trimestre. HN: Hueso nasal.

		TASA DETECCIÓN (%)
Es importante destacar la importancia que tiene la	Edad materna	30
	fBhCG	33
	PAPP-A	38
	EM+fBhCG	46
	EM+PAPP-A	48
	EM+BQ 2T (AFP+fBhCG)	65
	EM+BQ 1T (fBhCG+PAPP-A)	63-67
	EM+TN	77-81
	EM+TN+fBhCG+PAPP-A	87-90
	EM+TN+HN	90
	EM+TN+HN+BQ	95

implementación de la translucencia nucal en el screening prenatal del primer trimestre, debido que cuando se excluye la sensibilidad del método disminuye un 30%<sup>7,12</sup>.

Ahora bien, otro punto a desarrollar es la definición de los distintos marcadores de integración feto-placentarios utilizados en el screening prenatal del primer trimestre.

**Proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A):** es una metaloproteasa con un peso molecular de 500 KDa, sus genes se encuentra en el cromosoma 9 y, es

producida por la placenta y la decidua durante el embarazo, secretado por las células del trofoblasto hacia la circulación materna durante la gestación<sup>7, 11, 12</sup>. Recientemente se ha identificado como una proteasa de unión del factor de crecimiento insulinoide-4 (IGFBP-4)<sup>12</sup>.

Los IGF (factores de crecimiento insulinoideos) son péptidos mitógenos que regulan la proliferación y regulación celulares; son importantes para el crecimiento fetal y placentario durante la gestación. IGFBP-4 es la segunda IGFBP más abundante en la placenta tras IGFBP-1, e inhibe la acción de IGF, luego su proteólisis aumenta la disponibilidad y acción de IGF (ya que para actuar, los IGF han de estar libres, no ligados a su proteína transportadora)<sup>12</sup>.

Por ello, los altos niveles de PAPP-A y proteólisis de IGFBP-4 en suero materno durante la gestación son importantes en la regulación de la disponibilidad de IGF para el crecimiento feto-placentario y las funciones placentarias.

En el lecho placentario, las IGFBP son producidas por la decidua; IGF-II es secretado por el trofoblasto y facilita la invasión trofoblástica de la decidua; IGF-I interviene en la esteroidogénesis en el sincitiotrofoblasto y el transporte de glucosa y aminoácidos en las vellosidades placentarias<sup>12, 24</sup>.

El efecto de la PAPP-A ligada a la membrana sería aumentar la acción de IGF sobre sus receptores en la membrana trofoblástica para la regulación de la incorporación de glucosa y aminoácidos, y la invasión celular. En contraposición a esto, la PAPP-A secretada produce proteólisis de la IGFBP-4 decidual, para ejercer acciones paracrinas sobre las células vasculares o estromales de la decidua, y potencia la acción de IGF sobre el crecimiento de tejidos maternos durante la gestación<sup>11, 12, 24</sup>.

**Gonadotropina Coriónica Humana:** Las gonadotropinas (folitropina -FSH- y luteotropina -LH), la tirotropina (TSH) y la gonadotropina coriónica humana (HCG) son todas glicoproteínas, y se constituyen en forma de heterodímeros, con dos cadenas polipeptídicas ( $\alpha$  y  $\beta$ ) unidas por enlaces no covalentes. La subunidad  $\alpha$  es común a todas ellas y su secuencia, que en el hombre tiene 96 aminoácidos. La subunidad  $\beta$  es específica para cada hormona, y en el caso de la gonadotropina coriónica tiene 144 aminoácidos. Aunque, ninguna de las dos cadenas de la hormona por separado tiene acción biológica, ya que hacen falta las dos para la unión al receptor<sup>25, 26</sup>.

La gonadotropina coriónica humana es secretada por el sincitiotrofoblasto y pasa a los líquidos maternos. Se detecta en sangre materna a los 8-9 días de la ovulación, poco después del anidamiento del blastocisto sobre el endometrio. Los niveles se elevan rápidamente hasta un máximo entre las 10-12 semanas post-ovulación. Luego, descienden hasta una meseta que se mantiene desde las semanas 16-20 post-ovulación hasta el término del embarazo<sup>25, 26</sup>.

Tiene un papel muy importante en el mantenimiento de la gestación; su función más importante consiste en hacer crecer el cuerpo lúteo, que produce una gran cantidad de hormonas sexuales (progesterona y estrógenos), lo cual hace que el endometrio siga creciendo y acumulando nutrientes en vez de producirse la menstruación. Las células endometriales se convierten en células deciduales que aportan nutrientes. Si el cuerpo lúteo se elimina antes de la 7<sup>a</sup> semana de embarazo (y a veces hasta la 12<sup>a</sup> semana) casi siempre se interrumpe el embarazo<sup>12, 25, 26</sup>.

Por otro lado debido a la evidencia aportada por distintos investigadores y que se encuentra ampliamente en la literatura con respecto a la incidencia de la preeclampsia en valores alterados del screening prenatal es importante definirla y ondear un poco sobre esta patología<sup>11, 12, 27</sup>.

**Preeclampsia:** es una enfermedad que abarca un espectro clínico que va desde la preeclampsia a la eclampsia y el síndrome de HELLP. Comprende un grupo de trastornos observados en el embarazo, parto y puerperio caracterizado por hipertensión y proteinuria. La preeclampsia puede evolucionar a un proceso agudo con convulsiones generalizadas tónico-clónicas y/o coma, llamándose entonces eclampsia o puede complicarse con un cuadro agudo de ataques multisistémicos conocido como síndrome de HELLP. La preeclampsia es una enfermedad propia del embarazo, que no ha podido ser reproducida en modelos animales<sup>28</sup>.

La preeclampsia solamente aparece en presencia de la placenta, y se resuelve con la desaparición de la misma. Por tanto, la preeclampsia es un síndrome asociado exclusivamente a la gestación. La anomalía placentaria se produce por una reducción de la perfusión debida a una placentación anómala y/o un fallo de la dilatación y reorganización de las arterias espirales<sup>12, 28</sup>.

www.bdigital.ula.ve

En el embarazo normal, la placentación conlleva una reorganización estructural profunda de las arterias espirales de la madre, producida por las dos fases de invasión trofoblástica, que sustituyen su capa muscular por células trofoblásticas, provocando una destrucción de la lámina elástica interna y de la fibra muscular lisa de estas arterias. Este proceso permite que las arterias espirales puedan dilatarse marcadamente y transportar varias veces su caudal pregestacional, haciendo de la placenta un sistema vascular de baja resistencia, disminuyendo además la respuesta de estas arterias a las sustancias presoras. Todo ello es esencial para asegurar un correcto aporte sanguíneo a la unidad feto-placentaria<sup>28, 29</sup>.

En la preeclampsia, la segunda fase de la invasión trofoblástica (que tiene lugar entre las 14 y las 24 semanas) no se produce, o lo hace de forma incompleta. Así las arterias espirales conservan su anatomía, siendo, por tanto, vasos sanguíneos de alta resistencia que persisten hasta el final de la gestación, además de conservar la

respuesta a diferentes sustancias que se pierde en la gestación normal. Todo ello conduce a una reducción del flujo útero-placentario<sup>28, 29</sup>. Las placentas de mujeres con preeclampsia suelen ser más pequeñas de lo normal, con menor masa de sincitiotrofoblasto.

Estas diferencias no se deben a la hipertensión materna, ya que las placentas de mujeres con hipertensión crónica sin preeclampsia sobreañadida son similares a las normales de control<sup>30</sup>.

Aunque no existe ninguna lesión placentaria que sea específica de la preeclampsia, ciertas alteraciones son más comunes y extensas de lo habitual, incluidos los brotes sincitiales, la proliferación del citotrofoblasto, el engrosamiento de la membrana basal trofoblástica, los infartos y los hematomas retroplacentarios. Algunos de los cambios que se observan en este tipo de placentas no son anormales, sino que reflejan una maduración acelerada<sup>28, 29</sup>.

Los rasgos macroscópicos más evidentes de muchas placentas de mujeres con preeclampsia son los infartos, los cuales están directamente relacionados con oclusiones de las arterias espirales maternas. La isquemia puede propagarse a la decidua, donde las hemorragias constituyen una característica, y el desprendimiento precoz de la placenta es una complicación asociada<sup>12, 29</sup>.

El rasgo principal de los embarazos que luego se complican con preeclampsia es que la migración intravascular del trofoblasto está inhibida, y queda restringida a las porciones deciduales de las arterias espirales. Los segmentos miometriales de dichas arterias conservan su estructura musculoelástica, son de menor calibre y, al examinarlos en biopsias del lecho placentario tomadas en el momento del parto, están desprovistos de los restos habituales de citotrofoblasto infiltrativo. Cambios similares también son un rasgo de algunos casos de crecimiento intrauterino retardado.

En su forma más grave, la placentación deficiente provoca el aborto; si no es así, el embarazo continúa, con evolución posterior de dos síndromes (materno y fetal) secundarios a la isquemia placentaria<sup>28, 29</sup>.

Otra característica de las arterias espirales en estas mujeres es la aterosclerosis aguda. Su primera fase se caracteriza por rotura local del endotelio, proliferación de las células musculares lisas modificadas de la íntima y necrosis de la túnica media. Las arterias afectadas pueden quedar parcial o totalmente bloqueadas. Los cambios comienzan a remitir después del parto<sup>28, 29</sup>.

Esta aterosclerosis aguda se acompaña de lesiones endoteliales precoces maternas. Se cree que este tipo de lesiones son producidas por mediación inmunológica, ya que se ha comprobado que el C3 es el principal componente del complemento que se halla en estos depósitos, además de inmunoglobulinas, los cuales no se observan en los vasos deciduales de las mujeres normotensas ni en aquellas que padecen hipertensión crónica. De esta manera una posible causa para la mala placentación sería la existencia de una alteración inmunológica que podría poner en marcha una serie de mecanismos fisiopatológicos que provocarían la preeclampsia<sup>31</sup>.

Ya que la unidad fetoplacentaria, tiene desde el punto de vista inmunológico, las características de un aloinjerto, cuando los mecanismos normales de inmunotolerancia entre trofoblasto y tejido materno fracasan, se inicia una reacción inmunitaria anormal. En la preeclampsia se han demostrado diferentes alteraciones inmunológicas.

Así se han descrito una disminución de los niveles circulantes de Inmunoglobulina G (IgG) e Inmunoglobulina M (IgM), el déficit absoluto o relativo de anticuerpos bloqueantes, y la participación tanto de la inmunidad humoral como de la inmunidad celular. Se ha identificado e gen de histocompatibilidad denominado HLA-G, que se

expresa en el citotrofoblasto y que participa en la protección inmunológica, y que está alterado en la preeclampsia. Así otros estudios sugieren la participación de citoquinas, como la IL-6 o el TNF, de las moléculas de adhesión y de productos secretados como la elastasa<sup>31</sup>.

Epidemiológicamente hablando la preeclampsia tiene una incidencia del 5 al 10% de los embarazos y su frecuencia es mayor si existen factores predisponentes. En Venezuela esta patología se observa en el 1,5 al 6,2% y de eclampsia es de 0,05 a 0,48%<sup>28</sup>. Los factores de riesgo que se relacionan con la incidencia de preeclampsia son:

- Nuliparidad.
- Antígeno paterno; cambio de pareja y exposición a espermatozoides.
- Edad
- Antecedentes de hipertensión arterial o enfermedad renal.
- Antecedentes personales de preeclampsia-eclampsia.
- Historia familiar de preeclampsia-eclampsia (factor genético).
- Obesidad y resistencia a la insulina.
- Diabetes
- Embarazos múltiples.

## Hipótesis

**Afirmativa:** el screening prenatal del primer trimestre si tiene valor predictivo al momento de detectar patologías de la gestante y el neonato.

**Alternativa:** el screening prenatal del primer trimestre tiene valor predictivo solo para algunas patologías de la gestante y no así del neonato.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## Variables

- a) Variable dependiente: unidades MoMs.
  
- b) Variable independiente: Las patologías que pudieran presentar las gestantes durante el embarazo y las del neonato.
  
- c) Las variables interviniente: Son aquellas que afectan secundariamente a la variable dependiente; en este caso se debe tomar en cuenta la semana de gestación en la que se encuentre la madre, hábito de fumar, método de concepción, embarazo gemelar, etnia de la madre, antecedentes de embarazos previos con aberraciones cromosómicas.

www.bdigital.ula.ve

## CAPÍTULO III

### MARCO METODOLÓGICO

#### Tipo de Investigación

La investigación es de tipo correlacional, considerando que se describió la relación entre dos o más variables en un momento determinado <sup>32</sup>; en este estudio se evaluó la relación entre los marcadores de interacción fetoplacentaria (GCH y PAPP-A) con las patologías que presentaron las gestantes y los neonatos, con el propósito de estimar un pronóstico en las gestantes que presentaron uno o ambos marcadores bioquímicos alterados.

Con este estudio se plantea la creación de herramientas o instrumentos necesarios para estudios posteriores más precisos y de esta manera considerar la fase inicial de un proceso de investigación continuo <sup>33</sup>.

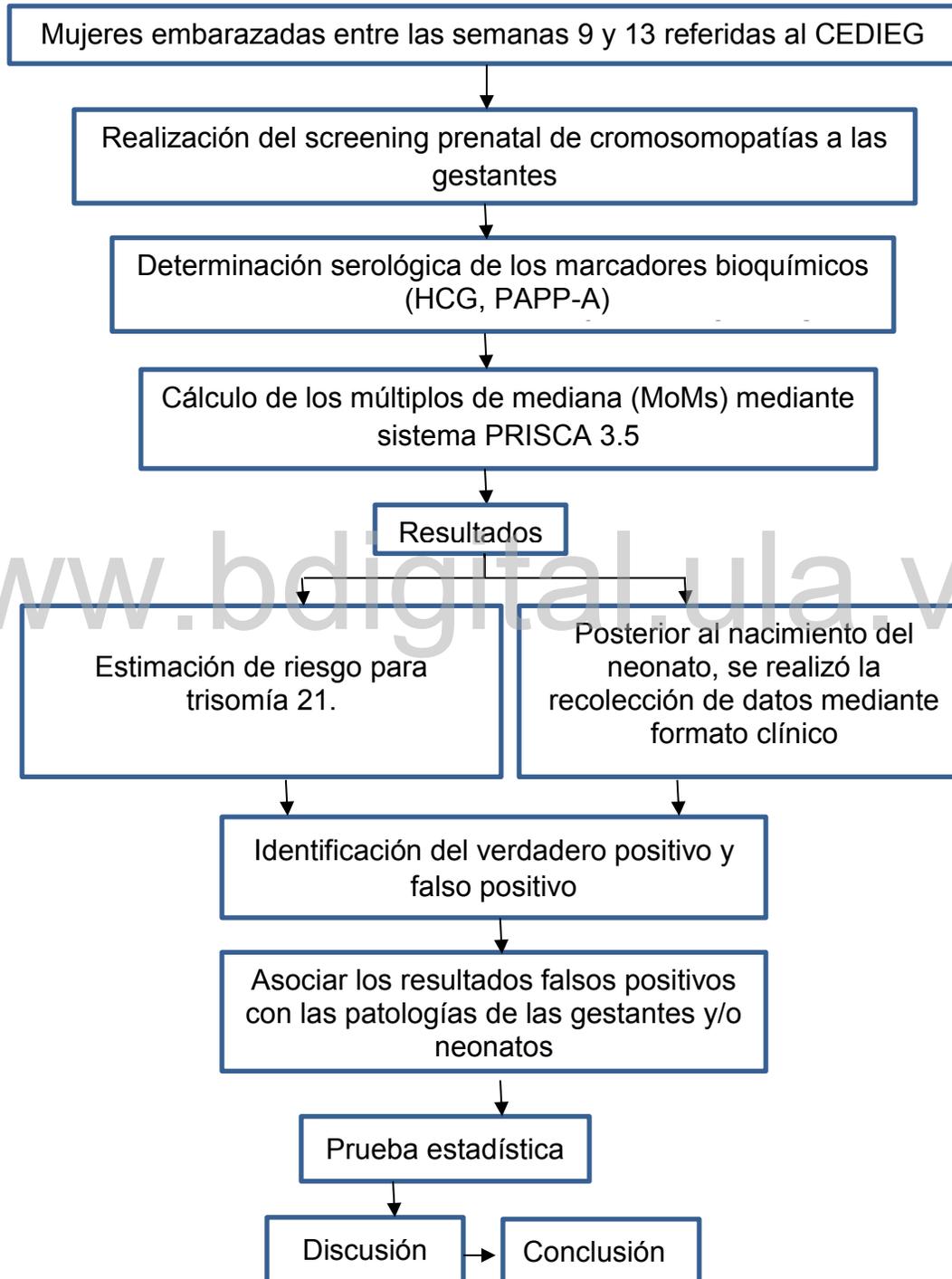
## **Enfoque de Investigación**

La línea de investigación que sigue este estudio se enfocó a través del modelo cuantitativo, debido a que utiliza la recolección y el análisis de datos para contestar preguntas de investigación y probar hipótesis establecidas previamente y confiar en la medición numérica, el conteo y frecuentemente en el uso de la estadística para establecer con exactitud patrones de comportamiento de una población <sup>32, 34, 35</sup>. Estos datos cuantitativos fueron los múltiplos de mediana (unidades MoMs) obtenidos mediante la determinación de los marcadores bioquímicos, y posteriormente comparados a través de la significancia estadística con las patologías que presentaron las gestantes.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)  
**Diseño de Investigación**

El diseño de investigación se definió como no experimental y transversal, puesto que recolectan datos en un solo momento, en un tiempo único. Su propósito es describir variables, y analizar su incidencia e interrelación en un momento dado <sup>36</sup>.

## Esquema del diseño experimental



## Población y Muestra

Para este estudio se trabajó con pacientes referidos de las consultas obstétricas de los servicios de IAHULA, CAMIULA, Cruz Roja Venezolana y el CEDIEG, en la ciudad de Mérida, Estado Mérida, Venezuela.

En relación a la muestra, esta estuvo conformada por 176 registros de pacientes con edades comprendidas entre 20 y 44 años, indicando su conformidad con el procedimiento que se les iba a realizar. Se tomaron en cuenta para el estudio todas las pacientes que acudieron al CEDIEG para realizar screening prenatal.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

El tipo de muestreo es de carácter no probabilístico, debido a que la selección de la muestra estuvo a cargo del investigador, la misma está sujeta a su conveniencia ya que las pacientes estudiadas debían estar entre la semana 8 y 13 de gestación<sup>32</sup>.

## Descripción del Diseño Experimental

La solicitud de estudio consiste inicialmente con los registros ecográficos de la medición de la longitud céfalo caudal y la translucencia nucal, otros datos ecográficos fueron registrados pero no analizados por falta de información suministrada por el obstetra.

Los datos de registro incluidos en el software consideraron si la paciente había logrado el embarazo por fecundación natural o por reproducción asistida, el número de cigarrillos por día en caso de ser fumadora, si el embarazo era único o gemelar; datos de la madre como fecha de nacimiento, raza, peso, si es hipertensa, sufre de diabetes o si es insulinoresistente. Otros datos se anexaron en la hoja de registro cuando fueron suministrados por el obstetra como existencia de higroma quístico, quiste de los plexos coroideos, onfalocele, gastroquistis, y cualquier otro dato asociado a teratogénesis fetal, estudios de alguna infección que presentara la madre durante la gestación o pasada mediante los anticuerpos para rubeola, toxoplasmosis y citomegalovirus en suero materno.

Los screenings fueron analizados en el Laboratorio del CEDIEG antes de cumplirse los quince días de haberse realizado el examen ecográfico. En las primeras consultas se elabora la historia clínica haciendo especial hincapié en antecedentes familiares o personales de enfermedades hereditarias y posibles factores de riesgo de malformaciones fetales desde la consulta se solicitaran los marcadores bioquímicos del segundo trimestre acompañado de los dato clínicos mencionados.

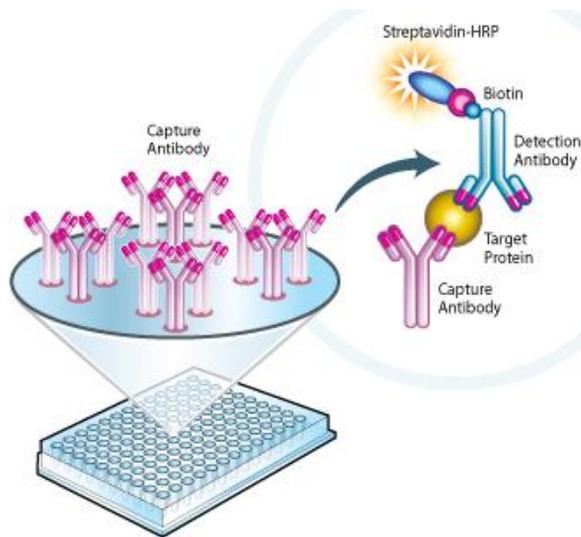
El estudio fue realizado siguiendo los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki para la investigación en humanos reseñado en el código de Bioética y Bioseguridad del FONACIT.

### **Obtención y tratamiento de la muestra**

A cada paciente se le extrajeron 3,0 ml de sangre venosa en ayunas. Posteriormente a la coagulación el suero se obtuvo por centrifugación a 3500 rpm durante 15 minutos y se almacenaron a -20 °C hasta el momento del análisis, siguiendo las mismas pautas sugeridas por el kit comercial para HCG y PAPP-A de la casa comercial Human. En el laboratorio la técnica que se empleara para la cuantificación de los biomarcadores fue el enzimoimmunoensayo de micropartículas (MEIA).

### **Enzimoimmunoensayo de microparticulas (MEIA)**

Esta técnica utiliza una placa con anticuerpos monoclonales específicos de ratón para cada analito de interés. Luego los anticuerpos con su alta especificidad hacen la captura del analito de interés cuya concentración se va a medir luego se une un conjugado marcado con peroxidasa de rábano y se añade a la matriz de fibra de vidrio antes de la adición del 2,4-tetrametilbencidina (TMB). El conjugado cataliza una disociación del TMB de ácido sulfúrico al 0,1 N. la medición de TMB oxidado presenta una intensidad de color directamente proporcional a la concentración de AFP y HCG e inversamente proporcional para el estriol libre. La lectura se efectuara en un equipo de RT-2100C Microplate Reader <sup>37</sup>.



**Figura 1.** Secuencia esquemática típica de una reacción MEIA<sup>38</sup>.

### Sistema de recolección de datos

www.bdigital.ula.ve

Los datos clínicos, ecográficos y bioquímicos se introducen en el programa PRISCA versión 3.5 mediante el método Nogaard – Pendersen, haciendo los cálculos corregidos por el software entre los múltiplos de mediana (MoM). La medida de cada muestra refleja un valor MoM con respecto a un parámetro estadístico de centralización, el valor ideal es el que ocupa la posición central de la lista ordenada de valores para este parámetro. A veces, el valor obtenido es sustancialmente diferente a la mediana de la muestra, y en población de distribución normal tiende a acercarse. Los valores de los marcadores bioquímicos utilizados en el screening del segundo trimestre deben estar centrados entre distribución normal.

Cuando se utiliza más de un marcador, los MoMs se combinan a través de un análisis gaussiano multivariado donde se introduce un factor de correlación en función de las pequeñas correcciones que pueda haber entre cada par. Los valores corregidos de MoM se multiplican, y este valor se vuelve un múltiplo por el riesgo inherente a la edad materna. Se obtiene así el índice de riesgo, sobre el cual se toma un resultado de riesgo. En el CEDIEG el punto de corte o factor de riesgo de 1/380 para síndrome de Down. Por debajo del cut-off cual se sugiere el análisis citogenético para determinar la trisomía o alguna otra cromosomopatía.

### **Análisis estadístico**

El análisis descriptivo de las variables categóricas se realiza a través de frecuencias simples y porcentajes simples. Se emplea la prueba de análisis de varianza ANOVA para el análisis inferencial, para el análisis de correlación el coeficiente de Pearson, tomando en cuenta un valor significativamente estadístico de ( $p < 0,05$ ). Para el análisis estadístico se utilizó el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 10.0<sup>32</sup>.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este estudio está conformado por una muestra de 176 pacientes, de las cuales se le pudo hacer seguimiento a 102 de ellas. En el estudio de los resultados se dividió la población en dos grupos; aquellas con resultados de riesgo para T21 (observados en 10 casos) que involucran un 9,8 % y las pacientes con bajo riesgo de T21 (n: 92).

En el cuadro 3, podemos observar una clara diferencia entre la edad materna de aquellas pacientes con riesgo, la cual se encuentran en un promedio de 38,9 años y una desviación estándar de 4,6 años, por otro lado las mujeres con bajo riesgo de T21 tuvieron una edad promedio de 27,6 años y una desviación estándar de 5,4 años, esto indica que el factor preponderante para elevar el riesgo, es postergar la maternidad a edades avanzadas mayor a 35 años, el cual se refleja con una la prueba T de student en 0,00004.

**Cuadro 3.**

Con Riesgo (n:10)	Edad materna	fβHCG Libre Unidades	fβHCG Libre MoM	PAPP-A Unidades	PAPP-A MoM
	38,98±4,66	50,48±26,38	1,02±0,22	15,53±7,66	1,10±0,51
Sin riesgo (n:92)	27,67±5,47	73,09±211,56	1,03±0,28	13,32±8,05	1,07±0,84
Prueba T	0,00004	0,34	0,91	0,41	0,91

En este cuadro también podemos observar el comportamiento de los marcadores de integración feto-placentarios fβHCG y PAPP-A en estos dos grupos, donde se aprecia que no existe una diferencia significativa entre los valores de los biomarcadores en estos grupos, lo que resalta aun más la importancia de la edad materna en aquellas pacientes con riesgo.

Por otro lado, es importante mencionar el sesgo tan amplio que existe entre los valores séricos de fβHCG en el grupo de pacientes con bajo riesgo, esto indica la importancia que tiene hacer la interpretación solo en valores MoMs, debido a que los valores séricos no son concluyentes, estas evidencias han sido descritas por distinto autores en los últimos años <sup>4, 5, 6, 8, 10, 12</sup>.

De las pacientes que obtuvieron riesgo (n: 10) se pudo confirmar un caso con síndrome de Down, lo cual nos permite establecer una sensibilidad del método, un poco por debajo de lo que se reporta en la literatura (menor a 60%), pero es importante tomar en cuenta, que no se incluyeron las medidas de TN debido que no fueron aportadas por la mayoría de los médicos que remitieron sus pacientes al CEDIEG, y que por el tamaño de la muestra no permite hacer una estimación de la sensibilidad de manera concluyente.

Ahora bien, con respecto a una de las preguntas planteadas en la investigación, que consiste en estimar el porcentaje de pacientes con riesgo a las que se le recomendó una prueba confirmatoria, con el fin de poner en evidencia los protocolos aplicados por los gineco-obstetras en nuestro estado, estos resultados revelaron; que solo el 20% de las pacientes encuestadas se le sugirió la aplicación de una amniocentesis para determinar el cariotipo, el 80% de los médicos no tomaron en cuenta el riesgo reportado en el screening prenatal, incluso el caso de T21 confirmado se determinó por características clínicas y un cariotipo posnatal.

Esto evidencia que los protocolos de detección de síndrome de Down no están bien establecidos en nuestra población o no son del todo comprendidos.

Por otro lado, se establecieron dos grupos de pacientes; aquellas que tuvieron complicaciones durante el embarazo y las que transcurrieron con uno normal (sin complicaciones), y se compararon con los valores de los marcadores bioquímicos y la edad gestacional, donde se observa una relación estadísticamente significativa entre las complicaciones en el embarazo y la edad materna aumentada, además de un resultado con riesgo de T21 con las complicaciones en el embarazo. Estas relaciones se pueden observar en el cuadro 4.

	Edad materna	Riesgo T21	fβHCG μg/mL	PAPP-A μg/mL	fβHCG MoM	MoM PAPP-A
Con complicaciones embarazo (n=23)	34,10±	2.067,93±	55,75±	11,40±	1,04±	1,05±
	5,02	1.409,75	20,28	6,88	0,30	0,25
Sin complicaciones embarazo (n=79)	29,31±	3.546,82±	68,42±	13,63±	1,02±	1,08±
	10,13	2.914,79	187,82	8,84	0,30	0,83
Prueba T	0,0054	0,0026	0,4859	0,2664	0,8627	0,7823

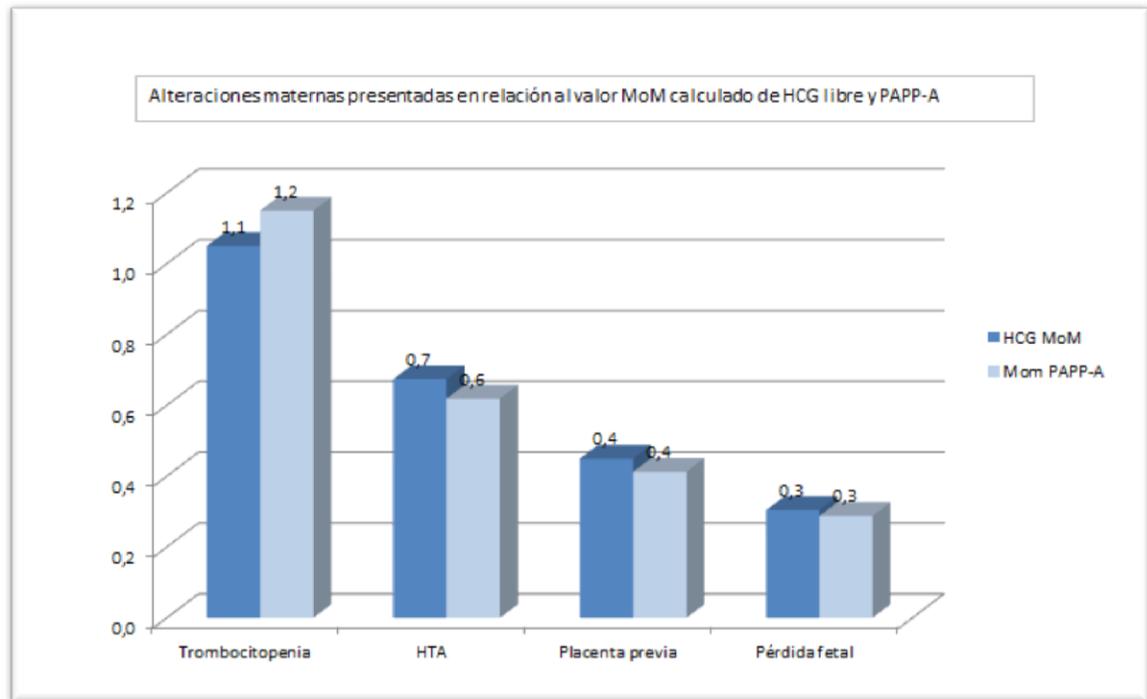
**Cuadro 4. Edad Materna, Riesgo de T21, valores de HCG libre y PAPP-A (Unidades μg/mL y MoM) en gestantes que presentaron complicaciones durante el embarazo y gestantes que no presentaron complicaciones.**

Por otra parte, al referirnos a los marcadores de integración feto-placentarios, y evaluar el comportamiento que ellos tuvieron en los casos que las pacientes desarrollaron patologías durante el embarazo, podemos establecer que todas la pacientes con una perdida fetal cuando se les realizo la prueba

de tamizaje de T21, reportaron una disminución de los marcadores por debajo de 0.3 MoMs. Esto pudiera estar relacionado con alteraciones cromosómicas debido que los resultados son característicos de una trisomía 18 o trisomía 13, estas dos patologías cromosómicas tienen un gran porcentaje de fatalidad durante la gestación, lastimosamente no fueron confirmados mediante el cariotipo lo que también nos hace especular que las pérdidas pudiera ser por alguna otra causa.

También se encontró una tendencia entre la preeclampsia y valores discretamente disminuidos del Screening del primer trimestre, como ya habíamos hecho mención distintas investigaciones se han preocupado en describir esta relación principalmente la disminución de la PAPP-A y la preeclampsia, que aunque no existe una evidencia concluyente si reflejan una tendencia que ha permitido desarrollar ciertos protocolos que permiten tener un pronóstico con una sensibilidad aceptable. Spencer seguido de Nicolaides describieron que si hacia la determinación de la PAPP-A, proteína placentaria y la presión de la arteria uterina se puede establecer una probabilidad que la paciente sufra de una preeclampsia <sup>15, 16, 17</sup>.

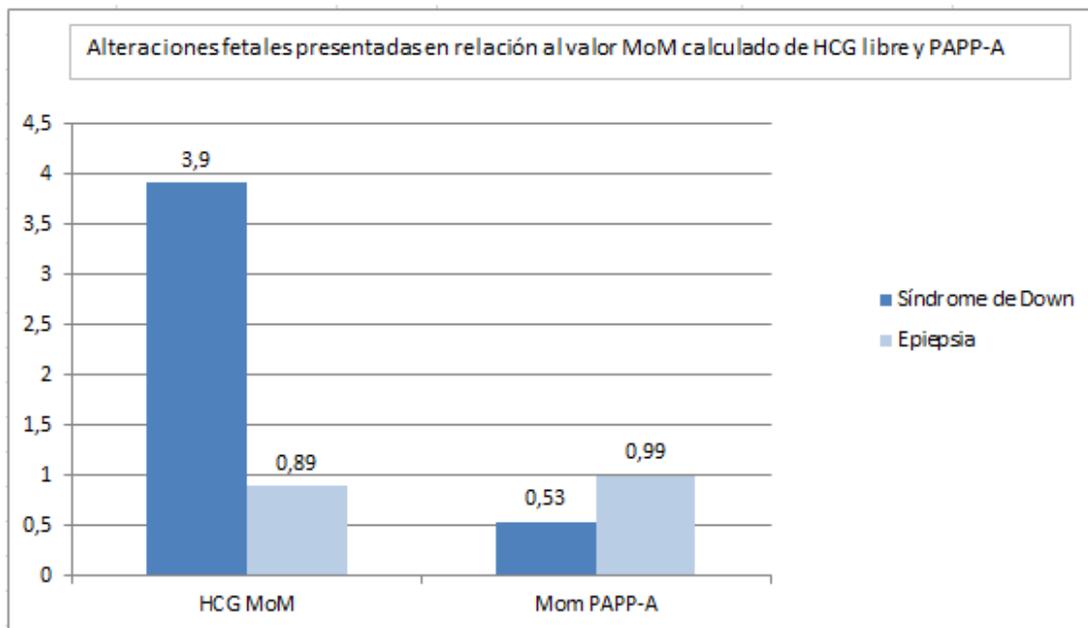
También se encontró que las pacientes que tuvieron una placenta previa obtuvieron un comportamiento de los biomarcadores característico, donde estos se encontraban en el límite inferior con respecto a los valores normales, en las gráfica 1 se precisan todas estas asociaciones.



**Figura 2.** Valores MoMs y las patologías de las gestantes

www.bdigital.ula.ve

En cuanto a las alteraciones del neonato se observó que algunas pacientes con un resultado falso positivo en el screening prenatal refirieron neonatos con ataques epilépticos de los cuales no poseían antecedentes familiares, en la gráfica 2 se refleja cómo se encontraron el promedio de los MoMs en estos pacientes, y se hizo la comparación del el promedio de los MoMs de los con resultados de riesgo para T21 que no presentaron patologías.



**Figura 3. Niveles de HCG fracción libre y Polipéptido A asociado al embarazo expresados en unidades MoM en los dos casos de fetos con alteraciones confirmadas luego del nacimiento**

www.bdigital.ula.ve

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este estudio se manifestó que todas las pacientes que postergan su maternidad a edades mayores de 35 años tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo.

Se pone en evidencia el alcance que tiene el screening prenatal del primer trimestre al momento de predecir patologías durante el embarazo, siendo las más importantes la preeclampsia, muerte fetal, y trombocitopenia que una de las características clínicas comunes en la preeclampsia.

Al respecto de la PAPP-A se demostró que no existe una significancia estadística concluyente al relacionarla con la preeclampsia en esta investigación, pero si tiene una discreta tendencia lo que indica que de utilizarla para establecer una probabilidad de riesgo de preeclampsia solo será significativa en conjunto con otros marcadores.

Se pone de manifiesto que los protocolos empleados para la identificación del síndrome de Down por algunos gineco-obstetras son ineficientes debido que evitan la implementación de las pruebas confirmatorias en aquellas pacientes con riesgo elevado en el screening del primer trimestre.

Se recomienda hacer estudios donde involucre una muestra más amplia tomando en cuenta la translucencia nucal para poder hacer una determinación más certera de la sensibilidad que tiene el método.

Es importante que a todas las pacientes con valores disminuidos en los MoMs del screening prenatal se avalúen rigurosamente debido que tienen un alto riesgo de sufrir un aborto espontáneo.

Por último a todas las pacientes que tengan un resultado falso positivo en el screening prenatal del primer trimestre y luego se le confirme el cariotipo normal, no se debe relacionar con una perfecta normalidad en la evolución del embarazo debido que puede ser señal de distintas patologías durante la gestación.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spencer K, Ong CY, Liao AW, Nicolaides KH. The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2000; 20: 491-4.
2. Mendoza E, Grether P, Hernández M, Guzmán M, Aguinaga M. Defectos congénitos asociados con Translucencia nucal aumentada. *Ginecol Obstet Mex.* 2010; 78 (10): 533-539.
3. Nicolaides K. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011; 31:7-15.
4. Nicolaides K, Spencer K, Aygidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first- trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25 (3): 221-226
5. Wright D, Syngelaki A, Birdir C, Bedei I, Nicolaides K. First-trimester screening for trisomy 21 with adjustment for biochemical results of previous pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2011; 30 (3): 194-202.
6. Kagan K, Wright D, Spencer K, Molina F, Nicolaides K. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma pretein-A: impact of maternal and pregnancy chatacteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31 (5): 493-502.

7. Molina t. Análisis de los marcadores bioquímicos, utilizados en el cribado de aneuploidías, en gestaciones sucesivas. Tesis doctoral. Madrid, 2011.
8. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon L, Kosinski P, Nicolaides K. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41 (3): 247-261.
9. Álvarez F, Soto M, Padrón T, Morales A, Villalobos D, Rojas A, Prieto M, Martínez M. Cribado prenatal sérico materno para la detección de anomalías cromosómicas fetales: importancia clínica de la tasa de falsos positivos. *Invest clin.* 2003; 44 (3): 195-207.
10. Nicolaides KH, Orlando F. La ecografía de las 11-13+6 semanas. The Fetal Medicine Foundation. <http://www.fetalmedicine.com>.
11. Gerulewicz D, Hernández E. Pruebas bioquímicas en sangre materna para la identificación de fetos con riesgo de defectos cromosómicos y complicaciones asociadas al embarazo. *Perinatol Reprod Hum.* 2005; 19: 106-107.
12. Navarro L. Cribado precoz bioquímico y ecográfico de la preeclampsia y otras complicaciones gestacionales. Tesis Doctoral. Madrid, 2010.
13. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000; 107(10):1265-70.

14. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy associated plasma protein A the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1762-7.
15. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of preeclampsia. *Prenat Diagn*, 2008 Jan, 28(1):7-10.
16. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:128-134.
17. Canini S, Prefumo F, Pastorino D et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril* 2008 Jan; 89(1):174-8.
18. Congote M, Ramirez P, Cubides A, Santacruz D. Validación de aplicabilidad del programa PRISCA, para tamizaje de aneuploidias en la población del centro de especialistas clínica Versailles, Cali, Colombia. *Revista Colombiana Salud Libre*. 2011; 9: 21-27.
19. Gallo M, Espinosa A, Palermo M. Marcadores ecográficos de la semana 18-22. *Revista colombiana salud libre*. 2007; 2 (2): 126-140.
20. Hörmansdörfer C, Corral A, Scharf A, Vaske B, Hillemanns P, Schmidt P. Comparación de los métodos actuales de cribado prenatal del síndrome de down. *Rev Esp Salud Pública*. 2010; 84: 43-51.

21. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon L, Kosinski P, Nicolaides K. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41 (3): 247-261.
22. Wright D, Syngelaki A, Birdir C, Bedei I, Nicolaides K. First-trimester screening for trisomy 21 with adjustment for biochemical results of previous pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2011; 30 (3): 194-202.
23. Cabero L, Saldivar L, Cabrillo L. *Obstetricia y medicina materno-fetal.* España: Médica Panamericana; 2007.
24. Bishop PW, Malam JE, Morris JA: Accelerated expression of Ca Antigen by placental villous trophoblast in preeclampsia. *Placenta* 1990; 11:487.
25. Jácome A. *Fisiología endocrina.* 3ª ed. Colombia: Academia nacional de medicina; 2005.
26. Botella J. *La placenta: fisiología y patología.* España: Ediciones Díaz de Santos; 1993.
27. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L.. Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *J Biol Chem.* 1993;268: 12243-6.
28. Guarilia D. *Hipertensión en el embarazo, preeclampsia, eclampsia y otros estados hipertensivos.* 1ª edición Caracas: Disinlimed 2006.

29. Consensus Report. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:1689-1712.
30. Boyd PA, Scott A: Quantitative structural studies on human placentas associated with preeclampsia, essential hypertension and intrauterine growth retardation. Br J Obstet Gynecol 1985; 92:714.
31. Redman CW, Sargent IL: Preeclampsia, the placenta and the maternal systems inflammatory response. A review. Placenta 2003; 24 suppl. A:S 21-27.
32. Sampieri R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 5ª ed. México: Editorial Mc Graw Hill; 2010
33. Hurtado J. El proyecto de Investigación. 6ª ed. Venezuela: Editorial Quirón; 2008.
34. Balbo J. Guía Práctica para la Investigación. Venezuela: Editorial FEUNET; 2005.
35. Stracuzzi P, Martins F. Metodología de la investigación Cuantitativos. Venezuela: Editorial FEDEUPEL; 2004.
36. Balestrini M. Como se Elabora el Proyecto de Investigación. Venezuela: Servicio Editorial; 2001.
37. Roitt I. Inmunología. Fundamentos. 11ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008.

38. [http://caracasthyroidinstitute.wikispaces.com/Bases+bioqu%C3%ADmicas+de+los+m%C3%A9todos+para+la+determinaci%C3%B3n+de+hormonas+tiroideas+\(TSH,+T3+y+T4\)](http://caracasthyroidinstitute.wikispaces.com/Bases+bioqu%C3%ADmicas+de+los+m%C3%A9todos+para+la+determinaci%C3%B3n+de+hormonas+tiroideas+(TSH,+T3+y+T4)) Fecha de Consulta: 26-07-2014.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)