

11204

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL

CLINICA DE REPRODUCCION Y GENETICA AGN Y

ASOCIADOS



**UTILIDAD DE LA PRUEBA DE TRIPLE  
MARCADOR PARA PACIENTES QUE ACUDEN A  
CLINICAS DE REPRODUCCION ASISTIDA**

**ASESORES:**

**DR. ALFONSO GUTIERREZ NAJAR**  
DIRECTOR DE LA CLINICA DE REPRODUCCION Y  
GENETICA AGN Y ASOCIADOS  
HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE BIOLOGIA DE LA  
REPRODUCCION

**DRA. MABEL CERRILLO HINOJOSA**  
COORDINADORA DEL SERVICIO DE GENETICA DE LA  
CLINICA DE REPRODUCCION Y GENETICA  
AGN Y ASOCIADOS.  
HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL

**PRESENTA:**

**DRA. BEATRIZ GUADALUPE HERNANDEZ CABALLERO**

0348323

2005



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCION .....	5
3. ANTECEDENTES .....	7
4. JUSTIFICACION .....	12
5. OBJETIVOS .....	13
6. MATERIAL Y METODOS .....	13
7. RESULTADOS .....	16
8. DISCUSION .....	23
9. CONCLUSIONES .....	29
10. LIMITANTES.....	30
11. BIBLIOGRAFIA.....	31

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Beatriz Gpe  
Hernández Caballero  
FECHA: 26/Septiembre/02  
FIRMA: B. Gpe

## RESUMEN

El objetivo de este estudio fue determinar el valor predictivo de la prueba del triple marcador en el diagnóstico de Síndrome de Down en mujeres de 34 años o menores y de 35 años en adelante.

Se realizó la prueba de triple marcador a las pacientes con embarazos de 15 a 21 semanas que lo solicitaron entre el periodo comprendido del 1 de Octubre de 1996 al 31 de Agosto de 2005, en la Clínica de Reproducción y Genética AGN y Asociados, cuyas edades estaban entre 16 y 45 años. La prueba se consideró positiva cuando el valor obtenido estaba entre 1:270.

Se estudiaron un total de 1403 pacientes de las cuales 1033 fueron de 34 años o menores (73.6%) y 370 de 35 años en adelante (26.4%). En el grupo de 34 años o menores se obtuvo un total de pruebas positivas de 51 (4.9%) y en el grupo de 35 años en adelante 75 (20.2%). Se realizó cariotipo en 58 (46%) de las 126 pruebas positivas el cual fue normal en 53 (91.3%) y en 5 (8.7%) se confirmó Síndrome de Down.

La sensibilidad de la prueba es de 65% cuando el límite de corte es de 1 a 270 recién nacidos vivos (1) (3)

En México la incidencia de Síndrome de Down es de 1 en 714 recién nacidos (10), en nuestra población se identificaron 5 Síndromes de Down en el 46% de las pruebas positivas en donde se realizó cariotipo fetal.

En pacientes que acuden a Clínicas de Reproducción asistida que con mucha dificultad logran un embarazo y por lo tanto no quieren someterse a un procedimiento invasivo el

triple marcador es una alternativa aunque lo ideal sería una amniocentesis que es un procedimiento diagnóstico.

## INTRODUCCION

Todas las parejas sin importar su edad y sus antecedentes, están en riesgo de tener un hijo con un defecto al nacimiento, se estima que el 5% de los recién nacidos presentan malformaciones o problemas funcionales que pueden presentarse antes del nacimiento o en las diferentes etapas de su desarrollo. (9)

En México 2% de los recién nacidos presentan una malformación externa, siendo el síndrome de Down y los defectos del cierre del tubo neural las malformaciones más frecuentes y severas al igual que en otros países, lo que han hecho que en los últimos años se hayan buscado métodos de escrutinio para detectar estos dos problemas. (10)

En Estados Unidos la incidencia de Síndrome de Down es de 1:800 recién nacidos vivos, en nuestro país se presenta en 1:714. (10), el 80 % de los cuales nacen de mujeres menores de 35 años, y el 98.5% se presentan al azar. (11)

En muchos países como Estados Unidos y en Europa se realiza la prueba del Triple marcador que incluye a la Alfa fetoproteína, Gonadotropina Coriónica y Estriol no conjugado, se realiza rutinariamente en embarazos de 15 a 21 semanas a mujeres menores de 35 años. En nuestro país no existen reglamentaciones al respecto.

La mayoría de las pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida tienen problemas importantes para lograr un embarazo, por eso es importante determinar el

valor predictivo de esta prueba para evitar el riesgo de pérdida gestacional al que son sometidas en las pruebas invasivas de diagnóstico prenatal.

En el presente trabajo presentamos nuestra experiencia con la prueba de triple marcador en un grupo abierto de la población, para valorar la sensibilidad en mujeres menores o iguales de 34 años y mayores o iguales a 35 años.

## ANTECEDENTES.

El síndrome de Down es la más importante forma de aneuploidia humana. El riesgo de trisomía 21 (y otras trisomias autosómicas) se incrementa con el avance de la edad materna. Desde 1968 el diagnóstico prenatal se utiliza en mujeres de 35 años ó mayores.

(4) La opción de la edad de 35 años es arbitraria y se basa en que a partir de esa edad se incrementa de forma importante la incidencia de Síndrome de Down. (9) Sin embargo utilizando sólo la edad se dejan fuera a las embarazadas jóvenes en quienes nacen la mayor parte de los productos con aneuploidias no detectadas. (5) (4)

**TABLA 1 EDAD MATERNA Y ANORMALIDADES CROMOSOMICAS (NACIMIENTOS VIVOS)**

<b>Edad Materna</b>	<b>Riesgo para Síndrome de Down</b>	<b>Riesgo para otras anomalías cromosómicas</b>
20	1/1,667	1/526
21	1/1,667	1/526
22	1/1,429	1/500
23	1/1,429	1/500
24	1/1,250	1/476
25	1/1,250	1/476
26	1/1,176	1/476
27	1/1,111	1/455
28	1/1,053	1/435
29	1/1,100	1/417
30	1/952	1/384
31	1/909	1/385
32	1/769	1/322
33	1/625	1/317

**TABLA 1 EDAD MATERNA Y ANORMALIDADES CROMOSOMICAS (NACIMIENTOS VIVOS)**

<b>Edad Materna</b>	<b>Riesgo para Síndrome de Down</b>	<b>Riesgo para otras anomalías cromosómicas</b>
34	1/500	1/260
35	1/385	1/204
36	1/294	1/164
37	1/227	1/130
38	1/175	1/103
39	1/137	1/82
40	1/106	1/65
41	1/82	1/51
42	1/64	1/40
43	1/50	1/32
44	1/38	1/25
45	1/30	1/20
46	1/23	1/15
48	1/18	1/12
48	1/14	1/10
49	1/11	1/7

FUENTE: HOOK Y HOOK Y COLS.

El riesgo para las mujeres de tener un producto con anomalías cromosómicas se incrementa con la edad, la edad materna fue utilizada como factor primario para búsqueda de anomalías cromosómicas. La aminocentesis se realiza en las pacientes con edad materna avanzada, usualmente a los 35 años ó más durante el embarazo, lo cual podría detectar el 25%-30% de los embarazos afectados con síndrome de Down (9)

Actualmente ya existen otros marcadores que se realizan tanto en primero o segundo trimestre como la proteína A plasmática asociada al embarazo y la fracción beta libre de gonadotropina coriónica humana que son los más prometedores

El concepto del análisis de la medición del suero materno durante el embarazo para identificar a las mujeres con alto riesgo fue implementado en 1970 para la detección de defectos del tubo neural. (9) Niveles elevados de alfa feto proteína en suero materno incrementan el riesgo de un producto afectado con defectos de tubo neural.

En 1984 Merkatz reportó una asociación entre valores bajos de alfa feto proteína en suero materno y anormalidades cromosómicas incluyendo el síndrome de Down. Este avance logrado para la búsqueda bioquímica del síndrome de Down no solamente es para pacientes con edad materna avanzada sino también para pacientes con otro tipo de bajo riesgo en población abierta.

El riesgo en cuanto a frecuencia considerado como positivo aun cuando puede diferir en algunos centros es igual ó mayor a 1:270 (5) (9)

Usando otros análisis del suero materno, conocido como triple marcador, tales como gonadotropina coriónica humana (HGC), estríol no conjugado (uE3) en asociación con alfa feto proteína en suero materno se ha demostrado el incremento en la detección del síndrome de Down en aproximadamente 65% con un frecuencia de falsas positivas de

5%. (3) (12) Más recientemente se agregó un cuarto marcador inhibina A (INH-A) lo cual incrementa la detección del síndrome de Down aproximadamente hasta el 75%. (5)

Además de la búsqueda del síndrome de Down, el triple ó cuádruple marcador también ha sido utilizado para la detección de otras como la trisomía 18, pero es menos sensible.

La trisomía 18, así como el síndrome de Down, inicialmente fueron asociados con niveles bajos de alfa feto proteína, sin embargo la trisomía 18 se asocia también con disminución de los niveles de HGC y de Inhibina A. Cuando este patrón es visto, el riesgo generado por estos métodos es similar a los usados para el síndrome de Down tomando en cuenta la edad materna y los análisis de suero materno. Un riesgo mayor de 1:100 generalmente es considerado como positivo al paciente al que se le ofrece esta opción como prueba diagnóstica. (5)

Varios estudios han demostrado que el rango de falsas positivas en las pruebas de escrutinio para síndrome de Down es mayor en pacientes con embarazos obtenidos por fertilización in vitro que los embarazos espontáneos (1) (15).

Wald et al observaron en las pacientes con embarazos logrados por fertilización in vitro que los niveles de HGC frecuentemente están elevados mientras que los niveles de alfa feto proteína se encuentran iguales o ligeramente menores comparados con embarazos espontáneos (15)

Muller y cols en un estudio realizado en París en el Hospital Robert Debré en 1515 pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida (970 por FIV y 545 por ICSI) comparadas con un grupo control de 21014 casos de pacientes, concluyeron que la prueba de detección de Triple marcador en suero materno para Síndrome de Down en el segundo trimestre puede ser utilizada con la misma eficacia que en las pacientes del Grupo control. (12)

Maymon R, en el Centro Médico de Tel Aviv Israel, demostraron que la búsqueda de marcadores séricos en el segundo trimestre tiene un valor limitado en embarazos únicos y embarazos múltiples logrados por reproducción asistida. Por lo tanto la combinación de marcadores séricos con un estudio ultrasonográfico como la translucencia nuchal mejora la detección y reduce la frecuencia de falsas positivas. (10)

Raty et al demostró en su estudio que la frecuencia de falsas positivas es alta en pacientes sometidas a reproducción asistida por lo que es necesario realizar procedimientos invasivos como la amniocentesis, lo cual provoca riesgo de pérdida fetal hasta del 0.5% - 1%. (13)

## JUSTIFICACION

Este estudio es no invasivo, de bajo costo y de tecnología relativamente sencilla, por lo tanto de rápidos resultados, para ser aplicado a todas las mujeres durante el embarazo, lo que puede disminuir hasta un 15% los procedimientos invasivos, siendo esto muy importante en las parejas sometidas a procedimientos de reproducción asistida, ya que disminuye el riesgo de pérdida gestacional; es importante para nosotros valorar si la sensibilidad de la prueba en nuestro medio justifica su uso en la población de reproducción asistida.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la incidencia de pruebas positivas de la prueba de triple marcador en el diagnóstico de síndrome de Down en mujeres menores ó iguales a 34 años y en mayores o iguales a 35 años..

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Valor predictivo de acuerdo a la edad de la paciente
- Determinar la Sensibilidad de la prueba utilizando un límite de corte de 1:270.
- Especificidad de la prueba de triple marcador
- Valorar la utilidad en la población de Reproducción asistida

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Tipo de Estudio:**

Es un estudio retrospectivo de cohorte y descriptivo.

### **Población de estudio:**

Pacientes atendidas en la Clínica de Reproducción asistida y genética, quienes solicitaron la realización del estudio de triple marcador en el periodo del 1 de Octubre de 1996 al 31 de Agosto de 2005.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la incidencia de pruebas positivas de la prueba de triple marcador en el diagnóstico de síndrome de Down en mujeres menores ó iguales a 34 años y en mayores o iguales a 35 años..

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Valor predictivo de acuerdo a la edad de la paciente
- Determinar la Sensibilidad de la prueba utilizando un límite de corte de 1:270.
- Especificidad de la prueba de triple marcador
- Valorar la utilidad en la población de Reproducción asistida

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Tipo de Estudio:**

Es un estudio retrospectivo de cohorte y descriptivo.

### **Población de estudio:**

Pacientes atendidas en la Clínica de Reproducción asistida y genética, quienes solicitaron la realización del estudio de triple marcador en el periodo del 1 de Octubre de 1996 al 31 de Agosto de 2005.

### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes embarazadas que se encontraron entre las semanas 15 a 21 de gestación confirmado por ultrasonido.
- Pacientes de cualquier edad.

### **Criterios de Exclusión:**

- Embarazos múltiples
- Embarazos menores de 14 semanas o mayores de 21 semanas.
- Pacientes en las cuales se desconozca la edad, peso o si eran diabéticas insulino dependientes.

### **Metodología**

- 1) A las pacientes se les aplicó un cuestionario que incluyo los siguientes datos:
  - a) Edad
  - b) Peso
  - c) Fecha de última regla.
  - d) Semanas de gestación por ultrasonido
  - e) Número de productos
  - f) Si es o no diabética insulino dependiente
  - g) Antecedente de productos con defectos del tubo neural

- 2) Se les tomó una muestra de sangre con 5 horas de ayuno obteniendo 6 ml de sangre en un tubo sin coagulante.
- 3) Se les realizó la prueba de triple marcador que incluyó: Alfa fetoproteína, Gonadotropina coriónica y estríol no conjugado.
- 4) Los datos obtenidos fueron analizados de la siguiente manera:
- a. Se determinó el porcentaje de pruebas positivas en mujeres menores o iguales a 34 años y en mayores o iguales a 35 años.
  - b. Las pacientes se agruparon en bienios de edad y se valoró el porcentaje de pruebas positivas en cada grupo.
  - c. Para valorar la sensibilidad y especificidad de la prueba se tomó en cuenta el resultado de aquellas pacientes que se contaba con los registros de los productos al nacimiento.
  - d. Se realizó un análisis de tasas, razones y proporciones para medir la incidencia de positividad.

## RESULTADOS

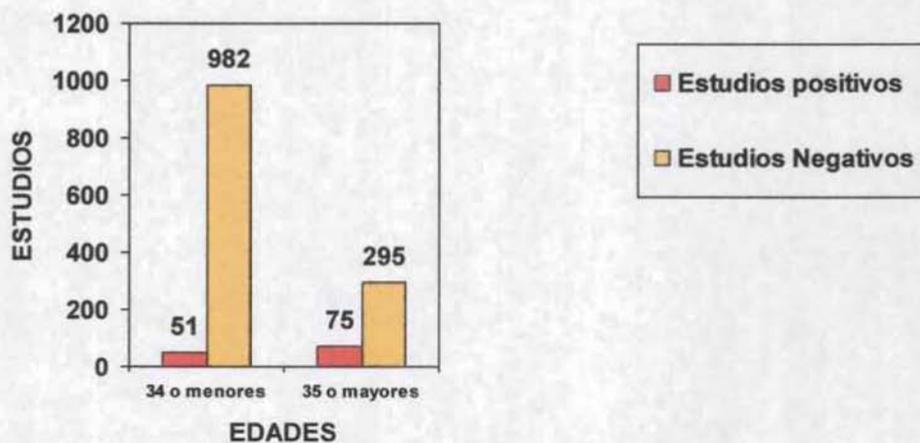
Se estudiaron un total de 1403 pacientes de las cuales 1033 fueron menores o iguales a 34 años (73.6%) y 370 mayores o iguales a 35 años (26.4%), de las cuales en el grupo de 34 años ó menores se obtuvo un total de pruebas positivas de 51 (4.9%) y en el grupo mayor o igual a 35 años 75 (20.2%). (Ver Cuadro y Grafica 1)

**Cuadro 1**  
**Estudios de Triple Marcador**  
**Clínica Cuadro de Reproducción y Genética AGN y Asociados.**  
**Octubre 1996- Agosto 2005.**

	Menor o igual a 34 años	Mayor o igual a 35 años	Total
<b>Positivos</b>	51 (4.9%)	75 (20.2%)	126 (8.98%)
<b>Negativos</b>	982 (95.1%)	295 (79.8)	1277 (91.02)
<b>Total</b>	1033 (100 %)	370 (100%)	1403 (100%)

**Fuente:** Base de datos del departamento de Genética de la Clínica de reproducción y genética AGN y Asociados.

**Grafica 1**  
**Estudios de Triple Marcador**  
**Clínica de Reproducción y Genética AGN y Asociados.**  
**Octubre de 1996 –Agosto 2005.**



Fuente: Base de datos del departamento de Genética de la Clínica de Reproducción y Genética AGN y asociados

La frecuencia de pruebas positivas se incremento con la edad como se puede observar en el Cuadro y Gráfica 2.

**Cuadro 2**  
**Incidencia de estudios de Triple Marcador**  
**Clínica de Reproducción y Genética AGN y Asociados**  
**Octubre 1996-Agosto 2005**

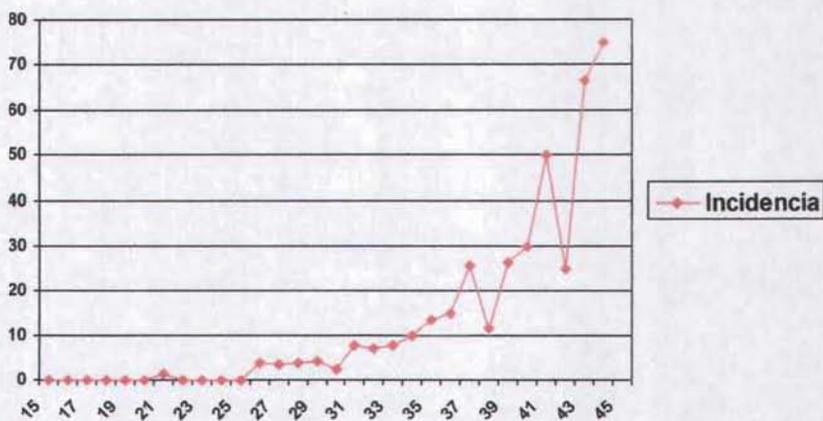
Edad	Estudios	Frecuencia de estudios positivos	Tasa
15	0	0	0
16	1	0	0
17	6	0	0
18	6	0	0
19	5	0	0
20	15	0	0
21	6	0	0
22	10	1	1,4
23	26	0	0
24	27	0	0
25	47	0	0
26	56	2	4
27	85	3	3,5
28	103	4	3,8
29	113	5	4,4
30	112	3	2,6
31	105	8	7,6
32	114	8	7
33	104	8	7,6
34	92	9	9,7
35	102	14	13,7
36	80	12	15
37	81	21	25,9
38	43	5	11,6
39	30	8	26,6
40	15	5	30
41	8	4	50
42	4	1	25
43	3	2	66,6
44	4	3	75
45	0	0	0
<b>Total</b>	<b>1403</b>	<b>126</b>	<b>89,8</b>

Tasa específica x 100.

**Tasa General x 1000.**

Fuente: Base de datos del Departamento de Genética  
 Clínica de Reproducción y Genética AGN y Asociados

**Gráfica2**  
**Incidencia de estudios de Triple marcador**  
**Clínica de Reproducción y Genética AGN y Asociados**  
**Octubre 1996-Agosto 2005**



**Fuente: Base de datos del departamento de Genética Clínica de Reproducción asistida y genética AGN y asociados.**

Para que los datos tuvieran un valor estadístico se calculo la incidencia de pruebas positivas por bienios de edad materna lo cual se muestra en la el Cuadro 3.

**Cuadro 3**  
**Incidencia de estudios de Triple Marcador**  
**Clínica de Reproducción y Genética AGN y Asociados**  
**Octubre 1996-Agosto 2005**

Edad	Estudios	Frecuencia de estudios positivos	Tasa
15-16	1	0	0
17-18	12	0	0
19-20	20	0	0
21-22	16	1	6.25
23-24	53	0	0
25-26	103	2	1.9
27-28	188	7	3.7
29-30	225	8	3.5
31-32	219	16	7.3
33-34	196	17	8.6
35-36	182	26	14.2
37-38	124	26	20.9
39-40	45	13	28.8
41-42	12	5	41.6
43-44	7	5	71.4
<b>Total</b>	<b>1403</b>	<b>126</b>	<b>89.8</b>

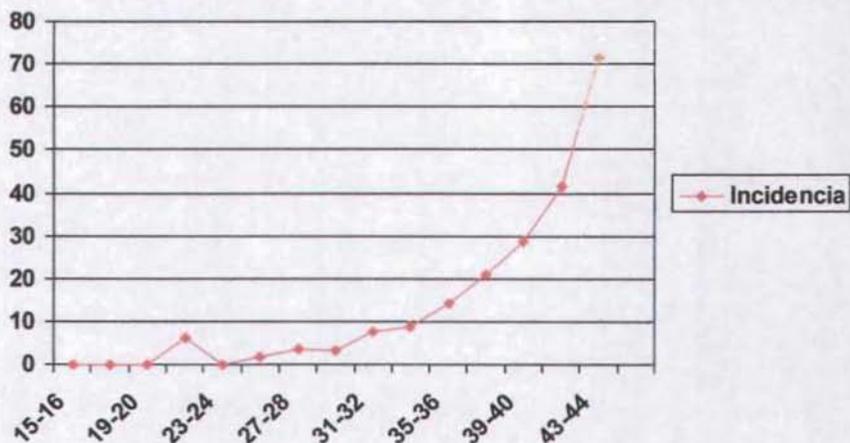
Tasa específica x 100.

**Tasa General x 1000.**

Fuente: Base de datos del Departamento de Genética  
 Clínica de Reproducción y Genética AGN y Asociados

Cuando se agruparon los datos por bienios de edad materna este hecho se hizo más evidente, como lo muestra la grafica 3.

**Gráfica 3**  
**Incidencia de estudios de Triple marcador de la**  
**Clínica de Reproducción y Genética AGN y Asociados**  
**Octubre 1996-Agosto 2005**



**Fuente: Base de datos del departamento de Genética**  
**Clínica de Reproducción asistida AGN y asociados.**

Se realizó cariotipo en 58 (46%) de las 126 pacientes. En el grupo de 34 años o menor se realizaron 21 amniocentesis (36.2%), y en el grupo de 35 años o menores 37 (63.8%), presentando un cariotipo normal 53 (91%) y cinco alterado (9%), siendo positivas para Síndrome de Down, cuatro de los cuales se presentaron en pacientes de 35 años o mayores (35, 36,41 y 44 años respectivamente) y solamente uno en el grupo de menores de 35 años (32 años).

## DISCUSION

En la literatura se ha reportado que la sensibilidad y la especificidad de la prueba de triple marcador depende del límite de corte empleado, que la semana de gestación sea la correcta y al manejo de la muestra de sangre. Con un límite de corte de 1:270 se reporta que el 5% de las pruebas son positivas en mujeres de 34 años y después de los 35 años este porcentaje se incrementa estimándose un promedio de hasta 26% de las pruebas positivas.(5) (9) En el presente trabajo el porcentaje de pruebas positivas en mujeres de 34 años o menores fue de 4.9% y en el grupo de 35 años o mayores fue de 20.2%, que es similar a lo reportado en la literatura, esto se logro por los controles de calidad establecidos por nuestra clínica como fueron hacer el calculo de riesgo tomando en cuenta la semana de gestación por ultrasonido y no por amenorrea; que los sueros se congelaron en las 2 primeras horas de su obtención, lo que permitió que las sustancias analizadas no se alteraran.

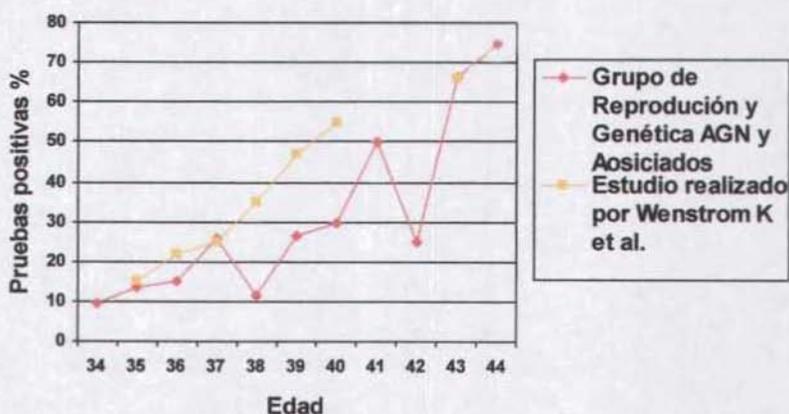
El porcentaje de pruebas positivas obtenidos en la población de 35 años en adelante (20.2%) fue similar al encontrando por Wenstrom KD, Desai R, Owen J, Du Bard MB, y Boot L.(15) en su estudio realizado en Birmingham Alabama en donde compararon la realización del Triple marcador con la amniocentesis electiva para la detección de Síndrome de Down realizado en mujeres mayores o iguales a 35 años en donde encontraron un porcentaje de pruebas positivas de 26.1% en la población estudiada.

Al analizar los datos tomando en cuenta la edad de las pacientes se observo que la frecuencia de pruebas positivas se incrementaba con la edad, y cuando se agruparon los datos por bienios este hecho se hizo más evidente, el grupo en el cual se encontró una

mayor incidencia de pruebas positivas fue el de 43 a 44 años con una tasa de 71.4%. Estos datos son similares a los encontrados por Wenstrom KD, Desai R, Owen J, Du Bard MB, y Boot L. En la Grafica 4, se muestra el porcentaje obtenido en su estudio comparado con el nuestro donde se observa una gran semejanza en el porcentaje de las pruebas positivas

Grafica 4

Comparación de porcentajes de Pruebas del Triple Marcador



Fuente: Base de datos del departamento de genética Clínica de Reproducción y Genética y Asociados, Wnstrom KD, et al. Comparison of multiple -marker Screening with amniocentesis for detección de aneuploidy In women major or = 35 year old.

Con el objeto de conformar si el feto presentaba síndrome de Down a las pacientes con pruebas positivas se les propuso la realización de la amniocentesis solamente aceptando 58 (46%) de las 126 pacientes. En el grupo de 34 años o menor se realizaron 21 amniocentesis (36.2%), y en el grupo de 35 años o menores 37 (63.8%), presentando un cariotipo normal 53 (91%) y cinco alterado (9%), siendo positivas para Síndrome de Down, cuatro de los cuales se presentaron en pacientes de 35 años o mayores (35, 36, 41 y 44 años respectivamente) y solamente uno en el grupo de menores de 35 años (32 años). Muchinick O, Lisker R y Babinsky V. en su estudio: Riesgo para Síndrome de Down por bienios y quinquenios de edad materna en la población Mexicana, reportan que en México la incidencia de Síndrome Down es de 1 a razón de 714 recién nacidos.(11) (Ver tabla 4).

**Tabla 4****Incidencia de Riesgo de ocurrencia de Sx de Down por bienios de edad materna**

Edad materna	Incidencia	Riesgo de ocurrencia
Menor de 15	1.3	1:752
15-16	0.92	1:1089
17-18	0.50	1:2005
19-20	0.70	1:1419
21-22	0.62	1:1620
23-24	0.64	1:1555
25-26	0.78	1:1276
27-28	0.79	1:1273
29-30	0.86	1:1164
31-32	1.46	1:686
33-34	2.20	1:454
35-36	3.15	1:318
37-38	5.64	1:177
39-40	10.65	1:94
41-42	11.33	1:88
43-44	40.68	1:25
45-46	34.16	1:29
47-48	37.04	1:77

Tasa específica x 1000.

Fuente: Riesgo en quinquenios de Osvaldo Muchinick

Por lo tanto de acuerdo a la está incidencia nosotros esperábamos encontrar dos casos de Síndrome de Down en el total de la población estudiada, pero captamos cinco, lo que se demuestra que la sensibilidad de la prueba es adecuada; como mencionamos anteriormente el 80% de los Síndromes de Down detectados se encontraron en las pacientes mayores o iguales a 35 años y solamente un 20% en las menores o iguales a 34, demostrando que la prueba del Triple marcador es sensible en pacientes por arriba de 35 años, concordando con el 75% encontrado por Wenstrom KD, Desai R, Owen J, Du Bard MB, y Boot L (11), esto es de mucha utilidad ya que la mayoría de las pacientes atendidas en Clínicas de reproducción asistida se encuentran en la población por arriba de 35 años, debido a que presentan dificultades para embarazarse postergando el embarazo a edades avanzadas, siendo la prueba del triple marcador una buena opción en aquellas que al lograr un embarazo no quieren someterse al riesgo de pérdida gestacional de un procedimiento invasivo, esta opinión es compartida por Muller y cols en un estudio realizado en París en el Hospital Robert Debré en 1515 pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida (970 por FIV y 545 por ICSI) comparadas con un grupo control de 21014 casos de pacientes, concluyeron que la prueba de detección de Triple marcador en suero materno para Síndrome de Down en el segundo trimestre puede ser utilizada con la misma eficacia que en las pacientes con embarazos espontáneos (12)

Hay otras discrepancias de otros autores en cuanto a la utilidad del triple marcador en mujeres atendidas en la clínicas de reproducción asistida como Wald et que observaron que en las pacientes con embarazos logrados por fertilización in vitro, los niveles de HGC frecuentemente están elevados mientras que los niveles de alfa feto proteína se

encuentran iguales o ligeramente menores comparados con embarazos espontáneos (15) Otro autor que difiere en cuanto a la utilización del triple marcador en pacientes de reproducción asistida es Raty et al que encontró que la frecuencia de falsas positivas es alta en pacientes sometidas a reproducción asistida por lo que es necesario realizar procedimientos invasivos como la amniocentesis. (13).

Otro punto importante que tenemos que considerar en las pacientes atendidas en las Clínicas de reproducción asistida es que el 66 % de las alteraciones cromosómicas identificadas son de origen materno entre estas se encuentran el Síndrome de Down, trisomía 13, trisomía 18, trisomías y monosomías de cromosomas sexuales y aberraciones estructurales de Novo o heredadas. La prueba de triple marcador es sensible para detectar trisomía 18 aunque menos sensible, pero para las otras alteraciones cromosómicas no es sensible, por lo tanto aunque el triple marcador es una buena opción para estas pacientes, se debe informarles que la prueba no es sensible para la detección de otras cromosomopatías frecuentes en embarazos con edad materna avanzada. Una ventaja que confiere la realización de técnicas de reproducción de alta complejidad es que hay una selección de embriones, colocando en la paciente los de mejores, en un estudio realizado por Asch se demostró que tienen la misma frecuencia de aborto que las pacientes con embarazos espontáneos.

Por los resultados obtenidos en nuestro estudio nosotros estamos de acuerdo sobre la opción de la realización del triple marcador como una alternativa en las pacientes atendidas en las Clínicas de Reproducción y genética quienes decidan no realizarse un procedimiento invasivo de diagnóstico prenatal para evitar el riesgo de pérdida gestacional.

## CONCLUSIONES

1. El porcentaje de 8.9% de pruebas positivas de nuestra población estudiada fue similar al reportado en la literatura que va de 7.5 a 8.5
2. Se demostró que la incidencia de pruebas positivas es paralela a la edad materna.
3. La incidencia para mujeres de 34 años o menores es de 4.9% y para mayores o iguales de 35 años es de 20.2%.
4. El triple marcador mostró ser una prueba sensible para detectar Síndrome de Down en población mayor a 35 años por lo que se podría recomendar a pacientes de atendidas en Clínicas de Reproducción Asistida de esta edad, que no quieran realizarse una amniocentesis como primera opción.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## LIMITANTES DEL ESTUDIO

Una limitante para el estudio fue que solamente se contó con 107 registros de pruebas realizadas que tenían los datos de los nacimientos de los productos por lo que no logramos obtener la especificidad de la prueba.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abdul-Hamid S, Fox R., Martin I. Maternal serum screening for trisomy 21 in women with a false positive result in last pregnancy. Am J Obstet Gynecol 24(4), 374-376. (2004)
2. Andrew S, et al, Age- specific variation in aneuploidy incidence among biochemical screening programs Am J Obstet Gynecol 179 (4) : 971-973
3. Bahado S et al Biochemical screening form congenital defects Am J Obstet Gynecol 31: 857 -872 (2004)
4. BiggioJ, Morris C,Owen J,Stringer J. An outcomes analysis of five prenatal screening strategies for trisomy 21 in women younger than 35 years. Am J Obstet Gynecol 190: 721-9 (2004)
5. Bubb J,Matthews A. What's in prenatal screening and diagnosis? Primary Care. Clinics in Office Practice 31: 721-9 (2004)
6. Canick J, Saller J, Messerlian L Prenatal creening for Down syndrome Curren and future methods Clinics in Laboratory Medicine 23 (2) 45- 55(2003)

7. Clark BA, Kennedy K, and Olson S. The need to reevaluate trisomy screening for advanced maternal age in prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 168 (3): 812-6 (1993)
  
8. Carnevalle A. Prevención de los defectos del nacimiento. Introducción. Ed. Ceutes. México, pp 5-6 (1981)
  
9. Gabbe: Indications for prenatal genetic studies *Obstetrics. Normal and Problem Pregnancies*, 4th ed (2002).
  
10. Maymon R, Jauniaux E. Down's syndrome screening in pregnancies after assisted reproductive techniques : an update. *Reproductive Bio Medicine Online* 4(3): 285-293. (2002)
  
11. Muchnick O, Lisker R y Babinsky V. Riesgo para Síndrome de Down por bienios y quinquenios de edad materna en la población Mexicana. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 48(8):534-537 (1991)
  
12. Muller F, et al. Medically assisted reproduction and second-trimester maternal serum marker screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 23:1073-1076. (2003)

13. Raty R, Virtanen A, Koskinen P, et al. Serum free B-HGC and Alpha-fetoprotein levels in IVF ICSI and Frozen embryo transfer pregnancies in maternal mid-trimester screening for Down's syndrome *Human Reprod* 17 (2) 481-484. (2002)
  
14. Wald N, White N, Morris J.K, et al. Serum Markers for Down Syndrome in women who have had in vitro fertilization, implications for antenatal screening *Am J Obstet Gynecol* 106, 1304-1306. (1999)
  
15. Wenstrom KD, Desai R, Owen J, Du Bard MB, and Boot L. Comparison of multiple-marker screening with amniocentesis for the detection of fetal aneuploidy in women major or = 35 years old. *Am J Obstet Gynecol* 173 (4): 1287-92 (1995).
  
16. Leary P, Bower The Impact of Antenatal Screening for Down Screening for Down Syndrome in Western Australia: 1980-1994 *Am J Obstet Gynecol* 36 : 385-388 (1999).

