

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Cribado de aneuploidías en la gestación gemelar

Aneuploidies screening in twin gestation

Dr. Manuel Sánchez-Seiz¹Dr. Dalton Avila²Dr. José L. Aparicio Bustos³**Cómo citar este artículo:**

Sánchez-Seiz M., Avila D., Aparicio J L.: Cribado de aneuploidías en la gestación gemelar. Rev. Latin. Perinat. (2021) 24:141

Fecha de recepción: 07 de enero 2021

Fecha de aceptación: 03 de marzo 2021

RESUMEN

La realización de un cribado temprano fomenta la realización de ecografías más precoces, con la posibilidad de ampliar a otros marcadores indirectos de cromosopatías distintos de la translucencia nuchal. Se facilita la detección de anomalías morfológicas en fase embrionaria con la obtención precoz de resultados positivos. Se disminuye, por tanto por medio del cribado combinado, el número global de procedimientos invasivos, de vital importancia en estos embarazos en los que el más mínimo riesgo añadido supone una especial preocupación en la gestante y su pareja. Existe clara evidencia de que el diagnóstico de embarazo gemelar mejora con el uso rutinario de la ultrasonografía. Lo mismo ocurre con el diagnóstico de corionicidad, estimándose que en el primer o segundo trimestre (< 16 semanas) la ultrasonografía determinará la corionicidad en el 100% de los casos.

PALABRAS CLAVES: Aneuploidias. Gestación gemelar. Gemelaridad monocoriónica.

ABSTRACT

Performance of an early screening encourages the performance of earlier ultrasound screening, with the possibility of extending to other indirect markers of chromosomal diseases than nuchal translucency. The detection of morphological abnormalities already in the embryonic phase is encouraged by the early obtaining of positive results. Therefore, by means of combined screening, the overall number of invasive procedures is reduced. This is of vital importance in these pregnancies in which the slightest added risk represents a special concern for the pregnant woman and her partner. There is clear evidence that the diagnosis of twin pregnancy improves with the routine use of ultrasonography. The same occurs with

the diagnosis of chorionicity, estimating that in the first or second trimester (<16 weeks) ultrasonography will determine chorionicity in 100% of cases.

KEY WORDS: Aneuploidies. Twin pregnancy. Monochorionic twinning.

INTRODUCCIÓN

El cribado de las alteraciones cromosómicas fetales (ACF) tenía como base prioritaria los datos epidemiológicos que suministraba la gestación, siendo el de mayor peso la edad materna avanzada, frente a los proporcionados por la historia familiar o los antecedentes clínicos, por lo que fue el primer criterio para el cribado del riesgo de síndrome de Down en la población general y fue introducido a principios de los años 70 del siglo pasado cuando se hizo posible la determinación del cariotipo fetal. (49, 66)

Se sabía que la prevalencia de las ACF aumentaba directamente en relación con la edad materna y disminuía en relación inversa con la edad gestacional (50,63,64). Se registra alta mortalidad fetal en dichas gestaciones y se considera que una de cada 500 embarazadas tiene un feto a término con ACF. De estos fetos, solo el 30% nacerá de madres mayores de 35 años. De manera que el mayor número de recién nacidos (RNs) portadores de algún tipo de ACF provendrá de madres con edad menor a 35 años.

Este modelo de cribado basado en la edad materna, se estima que presenta sensibilidad inferior al 30%, con tasa de falsos positivos del 10%. (6). La decisión arbitraria de considerar la edad materna de 35 años como punto de corte (57), estaba condicionada por la limitación de procedimientos de diagnóstico intraútero de las aneuploidias y de los defectos

congénitos en los años ochenta del pasado siglo, cuando en España y en América Latina solo se cubría al 5% de la población de embarazadas mayores de 35 años. Si se realizase el cariotipo fetal en todas estas gestaciones por métodos invasivos (amniocentesis, vellosidades coriales) solo se identificaría el 25% de todas las ACF con una tasa de pérdidas asociadas al procedimiento de aproximadamente el 1%. (33).

Desde entonces, dos factores han modificado los criterios de selección: la solicitud de métodos de diagnóstico prenatal por parte de mujeres menores de 35 años y el número creciente de embarazadas por encima de esta edad. (46) Actualmente se estima, que las mujeres mayores de 35 años son el 10% de todas las embarazadas. Si se ofreciese amniocentesis solo a ellas, se identificaría el 35% de todas las ACF, pero el número de procedimientos invasivos se duplicaría. (14)

Desde que en 1984, Merkatz y cols (45), encontraron relación directa entre valores disminuidos de alfafetoproteína (AFP) en sangre materna y la presencia de ACF, se ha detectado toda una enorme cantidad de sustancias producidas durante el embarazo y detectables en sangre materna, que junto al desarrollo técnico de la ecografía y el hallazgo de marcadores ecográficos relacionados con ACF, han abierto la puerta al cribado de aneuploidías fetales por métodos no invasivos, destinado a la población general de gestantes. Los marcadores bioquímicos y la estrategia de cribado más efectiva en el primer trimestre de gestación es sin ninguna duda el test combinado

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (1) ha publicado recientemente una Guía de Práctica Clínica para el Cribado de Anomalías Cromosómicas Fetales. Entre las recomendaciones basadas en la evidencia, con consistencia científica nivel III, destaca que: 1. El cribado en el primer trimestre utilizando la translucencia nuchal y los marcadores bioquímicos es igual de eficaz que el cribado bioquímico en el segundo trimestre, en el que se utilizan cuatro marcadores para una misma tasa de falsos positivos. 2. Debe medirse la AFP en el segundo trimestre para el cribado de los defectos del tubo neural (DTN).

La realización de un cribado precoz ofrece otras ventajas: a. Se fomenta la realización de ecografías más precoces, con la posibilidad de ampliar a otros marcadores indirectos de cromosomopatías distintos de la TN. b. Se facilita la detección de anomalías morfológicas en fase embrionaria y la obtención

temprana de resultados positivos, hace factible la opción de ofrecimiento de la biopsia corial como primera opción de prueba invasiva. (4).

Actualmente, está en estudio la posibilidad de introducir nuevos marcadores bioquímicos como: el antígeno trofoblástico invasivo (ITA), la proteína básica eosinofílica (proMBP), la metaloproteasa (ADAM12), así como nuevos marcadores ecográficos: hipoplasia del hueso nasal, la ecografía Doppler del ductus venoso y la longitud de la oreja, entre otros, con el objetivo de mejorar las tasas de detección y de reducir los falsos positivos del cribado prenatal de anomalías congénitas. (42)

CRIBADO COMBINADO. VALIDACIÓN DEL MÉTODO

Fetaltest (44), usando marcadores bioquímicos del primer trimestre PAPP-A y β HCG y TN ha validado empíricamente el riesgo de síndrome de Down para gestación única. La media $\pm$ desviación estándar de la edad materna en el momento del parto en la población estudiada fue de $31,02 \pm 5,36$ años, incluidas 3.456 (23 %) gestantes con edad superior a 35 años. La tasa de detección del SD fue del 82,05% (32/39) (intervalo de confianza [IC] del 95%, 70%-94%), para una tasa de falsos positivos del 5,36%. La prevalencia observada de Síndrome Down (SD) en el primer trimestre fue de 1 en 361. Existe estrecha correspondencia entre la prevalencia predicha y observada en todo el rango de riesgos posibles, la que está matemáticamente expresada por un coeficiente de correlación de 0,999967 ($p < 0,0001$).

Aunque sería ideal disponer de parámetros poblacionales (media $\pm$ desviación estándar y correlaciones de los marcadores en población de gestantes afectadas y no afectadas, para cada uno de los marcadores empleados) extraídos de la propia población cribada, en el momento actual sólo se dispone de éstos a partir de publicaciones de diversos grupos de investigación. Por ello, todos los sistemas informáticos de cálculo del riesgo prenatal de SD disponibles actualmente en nuestro medio, incluido Fetaltest, se basan en algoritmos dependientes de datos poblacionales que se obtuvieron en centros de investigación altamente cualificados, en circunstancias diferentes de la práctica clínica habitual de nuestro país, y a partir de muestras de gestantes de características diferentes de la población de gestantes de nuestro entorno (p. ej., en cuanto a distribución

de edad materna). No obstante, en el momento actual, no conocemos ningún sistema informático ni método de cálculo del riesgo del SD que haya sido validado en nuestro medio y con nuestra población de gestantes. Aunque el presente estudio incluye una pequeña proporción de gestantes residentes en países latinoamericanos (6,3 %), la mayoría de las gestantes cribadas residen en España (y más del 80% se reclutaron en el Sistema Nacional de Salud español, en programas de cribado realizados sobre población general), por lo que el estudio representa fundamentalmente las circunstancias habituales del entorno clínico de España.

Este estudio confirma que los riesgos estimados por Fetaltest son precisos y altamente coincidentes con la prevalencia observada, como se presenta en la figura 3, con una alta correlación entre ambos parámetros, $r = 0,999967$, que es comparable con la publicada por otros grupos, 0,988 y 0,9995. Esta confirmación otorga plena validez en nuestro medio y circunstancias clínicas al sistema logístico (incluidos formación de ecografistas, sistema de cálculo y control de calidad) que usa Fetaltest para el cribado combinado del primer trimestre, lo que es importante para la tranquilidad de los profesionales que usan o están en disposición de usar Fetaltest, o están implicados en la atención de las gestantes cribadas con esta herramienta de cribado prenatal. (55)

PREVALENCIA DE LAS GESTACIONES MÚLTIPLES

La tasa de gestaciones múltiples está experimentando un continuo aumento en los países desarrollados. Sin duda alguna la incorporación plena de la mujer al mundo laboral y la complejidad cada vez mayor del tiempo dedicado al estudio y la formación profesional, son factores determinantes en el retraso de la edad en la cual la mujer busca la primera gestación. Por otra parte el aumento de familias monoparentales o la busca de gestación por parejas homosexuales hacen que las técnicas de reproducción asistida (TRA) hayan tenido un importante repunte y no se limiten ya sólo al mundo de la infertilidad. Se estima por diversos autores que la tasa de gestación gemelar está en el orden de 33.2 por mil. (44).

En España, si bien la Tasa Bruta de Natalidad ha ido disminuyendo, la edad materna de llegada a la gestación por su parte ha ido progresivamente aumentando. Sin embargo, es muy llamativo que aún

siendo mucho menor la edad en la que las mujeres inmigrantes acceden a la maternidad, se aprecia un repunte en la edad materna a la gestación paralelo al de las mujeres nacionales. La tasa de nacimientos gemelares se mantiene en un crecimiento permanente y constante.

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.) en España en el año 2.013 se contabilizaron para todas las edades: 407.764 partos únicos, 8.741 dobles nacimientos, 116 nacimientos triples y 2 nacimientos correspondientes a gestación cuádruple o mayor. Lo que representa una prevalencia del 21,43 por mil para gestaciones gemelares, 0,28 por mil para gestaciones triples y del 0,0049 por mil para gestaciones cuádruples o mayores.

En América Latina, la frecuencia del embarazo gemelar se ha mantenido estable en los últimos años. Brasil, en 1985, reportó una incidencia del 0.9%; Bolivia, en 1986, del 0.8%; Chile, en 1986, del 0.84%; Ecuador, en 1996, del 1.04%, Argentina, en 1997, del 0.99%, y en Venezuela, entre 1976 a 1999, del 0.5 al 1.2%. (11) .En México ocurren cerca de 2.7 millones de nacimientos al año; de ellos, uno de cada 90 son embarazos gemelares. (70).En el INPer, que es un centro de referencia de embarazo de alto riesgo, en el periodo de 1996 a 2000 la frecuencia de neonatos vivos producto de embarazos gemelares osciló entre 4.8 y 6.5%, la cual se incrementó a cerca del 10% durante el periodo de 2001 a 2010. (22)

CORIONICIDAD Y CIGOSIDAD EN LA GESTACIÓN GEMELAR

En la gestación gemelar se hace prioritario la diferenciación lo más tempranamente posible de la corionicidad y la cigosidad. La cigosidad va a ser la responsable de las enfermedades genéticas y la corionicidad va a ser la responsable del riesgo de las complicaciones durante la gestación y el parto. (44) El 75% de las gestaciones gemelares tiene su origen en dos ovocitos diferentes, por tanto siempre van a ser biamnióticas y bicoriales, aunque un pequeño número de ocasiones se pueda confundir la corionicidad por estar las placentas prácticamente fundidas una con otra.

Las gestaciones monocigóticas representan del 20-25% de las gestaciones gemelares. El grado de fusión y la diferenciación en una o dos bolsas amnióticas va a depender del momento en el cual se realice la

división del ovocito fecundado. A mayor tiempo de retraso en la división, encontraremos un menor grado de diferenciación y un mayor grado de fusión entre gemelos (58)

La placentación en la gestación gemelar monocigótica ocurrirá dependiendo del momento en que ocurra la división después de la fecundación (7,19)

1. Si la división del ovocito fecundado se realiza entre 48 y 72 horas después de ésta, el resultado será una placentación bicorial-biamniótica; su frecuencia es del 30%.
2. Si se retrasa hasta los días 3 y 8 posteriores a la fecundación, existirá una placenta única pero con dos bolsas amnióticas (monocorial-biamniótica); representa el 70% de los embarazos univitelinos (tiene importancia clínica por la alta incidencia de anastomosis vasculares dentro de la placenta).
3. Si la división del cigoto es muy tardía y ocurre después del octavo día, dará origen a una placenta y a una bolsa amniótica única (gemelos monocoriales-monoamnióticos) que representan menos del 2% de los embarazos gemelares monocigóticos.
4. Si la división ocurre después del día 13 de la fecundación, el resultado será una placenta y una bolsa únicas con fusión de los gemelos (siameses), representan 1 por cada 1.500 embarazos gemelares o 1 caso por cada 80.000 a 200.000 partos. (39,56)

A mayor tiempo entre fecundación y división del cigoto estarán más fusionados los gemelos, llegando incluso a compartir órganos. Que según el tipo de unión pueden ser (32):

- Craneópagos: unidos por la cabeza; Toracópagos: unidos por el tórax; Onfalópagos o xilopágos: unidos en la pared abdominal; Isquiópagos: unidos por el isquion; Pigópagos: unidos por los glúteos

A nivel mundial, la proporción calculada entre embarazos bicigóticos y monocigóticos es del 69 y 31% respectivamente,(15) mientras que la incidencia general de gemelos monocigotos se encuentra entre 4 a 5 por cada 1.000 nacidos vivos. (21)

COMPLICACIONES FETALES Y MATERNAS EN EL EMBARAZO GEMELAR

La gestación gemelar presenta un riesgo de complicaciones maternas y fetales muy superior al de la gestación única y esto determinará el manejo antenatal e intraparto. La corionicidad es sin duda alguna el principal factor que determina el pronóstico

de la gestación. Y como ya decíamos anteriormente, la cigosidad va a ser la responsable de las enfermedades genéticas y de la corionicidad será la responsabilidad del riesgo de las complicaciones durante la gestación y el parto.

COMPLICACIONES MATERNAS:

Las complicaciones maternas son más frecuentes que en la gestación única e incluyen complicaciones gestacionales y complicaciones del parto y puerperio. La mortalidad materna es 2.5 veces superior. Las complicaciones están condicionadas por factores hormonales, hemodinámicos (aumento del gasto cardíaco y del volumen plasmático) y mecánicos. Además >50% de las pacientes proceden de tratamientos de fertilidad y la edad materna avanzada es más frecuente. Las complicaciones gestacionales implican una mayor necesidad de hospitalización, inmovilización en cama, fluidoterapia, tratamientos tocolíticos y corticosteroides para maduración pulmonar fetal. Es importante recordar el riesgo sobreañadido de edema agudo de pulmón y de accidente tromboembólico. Se debe prestar especial atención en situaciones de sobrecarga hídrica y reposo prolongado. La hemorragia obstétrica es más frecuente, y en el momento del parto será recomendable disponer de una reserva de sangre por el riesgo elevado de hemorragia puerperal. Las complicaciones maternas más frecuentes son: -Hiperemesis gravídica. -Edema por retención hídrica. -Estados hipertensivos del embarazo (x3). -Anemia. -Colestasis intrahepática (x2). -Enfermedad tromboembólica. -Edema agudo de pulmón: Se debe ser especialmente cuidadoso con el balance hídrico durante la hospitalización. -Hemorragia obstétrica (placenta previa oclusiva total [PPOT], desprendimiento prematuro de placenta normoinsera [DPPNI]. hemorragia puerperal). -Hígado graso agudo del embarazo. Si bien es una complicación muy poco frecuente, debido a su extrema gravedad hay que considerarla en casos con clínica y analítica compatibles, ya que es más común en gestaciones múltiples sobre todo durante el tercer trimestre.

Complicaciones fetales

Sin duda el mayor riesgo de los embarazos múltiples es el parto prematuro; se ha descrito un riesgo de parto prematuro de 5.4 veces más para embarazos gemelares, y de 9.4 veces más para embarazos triples. En Estados Unidos y Canadá, del 10 al 14% de los partos prematuros son atribuibles a embarazos

Tabla.1 Complicaciones específicas de las gestaciones monocoriónicas	
STFF	10-15%
RCIU	10-15%
SAP	5%
MFI-TRAP	1%

TABLA 1. Complicaciones específicas de las gestaciones monocoriónicas

gemelares. (10).

En el embarazo gemelar es común la restricción en el crecimiento intrauterino selectivo (RCIU); ésta se asocia con un mal pronóstico perinatal. Los gemelos monocoriónicos se han asociado con múltiples complicaciones y secuelas neurológicas. (17)

Las causas más frecuentes de morbilidad neonatal en gemelos, que incluyó a todos los recién nacidos, producto de embarazos gemelares, nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes (INPer, México D.F.), durante el periodo del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre del 2008, incluyó 654 casos de recién nacidos, producto de 327 embarazos gemelares. En el año 2007 hubo 152 embarazos gemelares, lo que proporcionó una incidencia de 57.5 casos por cada 1.000 nacidos vivos, mientras que en 2008, con un total de 175 nacimientos, la incidencia se incrementó a 67.9 por 1.000 nacidos vivos. (22)

Las gestaciones monocoriales presentan un riesgo obstétrico y perinatal mayor que las bicoriales. (59,60) De esta forma, la monocorionicidad supone un mayor riesgo de muerte fetal y pérdida fetal antes de la semana 24, restricción del crecimiento intrauterino selectivo (RCIU) y trastornos del neurodesarrollo durante la infancia. (2,52)

A las complicaciones propias de todo embarazo múltiple, las gestaciones monocoriónicas

biamnióticas suman sus complicaciones específicas (Tabla.4), como son el síndrome de transfusión feto-fetal (STFF), que aparece en un 10-15% de los casos, la secuencia anemia-policitemia (SAP) en un 5% de los casos, la RCIU en un 10-15%, la muerte fetal intrauterina de un sólo gemelo y la secuencia de perfusión arterial reversa o secuencia TRAP. (59-61)

El mecanismo que actualmente parece explicar el desarrollo de muchas de las complicaciones asociadas al embarazo monocoriónico parece tener su origen en el desbalance hemodinámico producido por el patrón específico de anastomosis vasculares en la gestación monocorial, que conectan entre sí la circulación de ambos fetos, así como al reparto desigual del territorio placentario entre ambos. (23,36,37)

Las complicaciones del embarazo gemelar monocorial se agrupan en 4 tipos principales de problemas clínicos: la transfusión crónica, la transfusión aguda, la restricción del crecimiento y la malformación discordante. (71)

La característica fundamental de los embarazos gemelares monocoriales es la presencia de anastomosis vasculares placentarias, las cuales pueden ser arterio-arterial (AA), veno-venosa (VV) o arterio-venosa (AV). Estas conexiones placentarias ocasionan un flujo sanguíneo feto-fetal en ambas direcciones, lo que representa una especie de tercera circulación entre los gemelos, lo cual es una característica única en la patología humana. Las anastomosis pueden ocasionar las complicaciones de la gestación monocorial por sí mismas o por combinación con otros factores, tales como discordancia de los territorios placentarios y/o malformaciones fetales

Ante el potencial desarrollo de estas complicaciones, se recomienda el seguimiento ecográfico de las gestaciones monocoriales cada 2 semanas desde la semana 16, para diagnosticar y tratar precozmente las complicaciones fetales en desarrollo. (5, 48)

Se puede lograr un seguimiento y un manejo adecuado de gestaciones monocoriales con una visión integral que debe guiarse por principios básicos Tabla 5. La complejidad y, en algunos casos, la superposición de las complicaciones que presentan los gemelos monocoriales pueden desenfocar las decisiones clínicas de tal forma que se olviden estos principios básicos. (Tabla 2)

Tabla. 2 Principios básicos del manejo de los embarazos monocoriales

1. Diagnóstico precoz (antes de la semana 15 de EG) y descartar de malformaciones asociadas.
2. Seguimiento cada 2 semanas (PFE, CM-LA, Doppler de ACM) por el especialista en medicina fetal.
3. Si hay sospechas seguimiento semanal.
4. Si está presente la secuencia polihidramnios/oligoamnios y se cumplen los criterios diagnósticos de STFF: tratamiento inmediato.
5. Si el PFE es < p10 en un feto = RCIUs: Doppler de la AU.
a) Normal: manejo expectante.
b) Anormal: discutir opciones con los padres.
6. Si no hay complicaciones parto electivo a las 36-37 semanas de EG.

ACM: arteria cerebral media; RCIUs: restricción del crecimiento intrauterino selectivo; CM-LA: columna máxima de líquido amniótico; EG: edad gestacional; PFE: peso fetal estimado; STFF: síndrome de transfusión feto-fetal; AU: arteria umbilical.

TABLA 2. Manejo de los embarazos monocoriales**DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO:****DETERMINACIÓN DE LA CORIONICIDAD Y DATAción DE LA EDAD GESTACIONAL.**

Existe clara evidencia de que el diagnóstico de embarazo gemelar mejora con el uso rutinario de la ultrasonografía. Lo mismo ocurre con el diagnóstico de corionicidad, estimándose que en el primer o segundo trimestre (< 16 semanas) la ultrasonografía determinará la corionicidad en el 100% de los casos. (62)

El momento ideal para evaluar la corionicidad de un embarazo gemelar es entre las 11 y las 14 semanas. (18)

En la ecografía precoz antes de la semana 11, se pueden ver dos vesículas vitelinas, aunque diagnóstico precoz de amnionidad a partir del número de vesículas vitelinas no siempre resulta exacto Fig. 1.

Con la ecografía entre la semana 11 y 14 es el momento ideal para evaluar la corionicidad de un embarazo gemelar. En las gestaciones bicoriales siempre está presente el signo lambda (λ) Fig 2

La gestación monocorial biamniótica (una placenta dos sacos amnióticos) podemos diferenciarla por el signo de "T" que presenta en la unión de los dos sacos amnióticos Fig. 13. El signo de la "T" o amnios

fusionados sin corion en la base del saco pierde sensibilidad después de las 16 semanas. Otras formas de diagnosticar bicorionicidad son la presencia de placentas separadas y los sexos fetales distintos; lo que combinados, dan una sensibilidad y especificidad mayor al 90%. (35) Si no es posible definir la corionicidad, se recomienda clasificar el embarazo como monocorial para asegurar un adecuado control y evitar la no pesquisa de complicaciones asociadas a la monocorionicidad. (Fig 3)

En la gestación monocorial monoamniótica la cavidad amniótica es única y no se observa ninguna membrana entre los fetos (Fig 4). Por encima de la semana 14 el estudio de corionicidad se hace incierto y el signo lambda puede desaparecer. La datación de la gestación se realiza a partir del CRL mayor para evitar subestimaciones en caso de un crecimiento restringido inicial. La diferencia media de crecimiento en el primer trimestre es de 3-5%.

Las diferencias de CRL > 10% incrementan el riesgo de resultado perinatal adverso, tanto en gestaciones monocoriales como bicoriales (muerte fetal, pérdida gestacional, anomalías cromosómicas o estructurales y diferencia ponderal), aunque el valor predictivo es bajo y la utilidad clínica limitada.



Fig.1. Gestación bicorial con dos sacos vitelinos



Fig.2. Gestación bicorial con signo lambda (λ)



Fig.3. Gestación monocorial monoamniótica.
Signo de la T



Fig.4. Gestación monocorial monoamniótica

Seguimiento en gestaciones bicoriales con discordancia CRL > 10%:

Cribado de aneuploidía habitual (test combinado gestación gemelar / TN + edad materna en gestación triple) y si el resultado es de bajo riesgo para todos los fetos (>1/250) realizar sonograma genético de primer trimestre del feto de menor tamaño para recalculer el riesgo. Si persiste el bajo riesgo, una discordancia aislada de CRL no se considera una indicación de procedimiento invasivo. Aunque se considera la necesidad de realizar una ecocardiografía precoz/eco morfológica precoz (16 semanas) en el feto de menor tamaño.

Seguimiento en gestaciones monocoriales con discordancia CRL > 10%:

Se realiza un cribado de aneuploidía habitual (test combinado gestación gemelar / TN + edad materna en gestaciones triples. Riesgo único gestacional). Si bajo riesgo, una discordancia aislada de CRL no se considera una indicación de procedimiento invasivo. En gestaciones monocoriales con CRL discordante la posibilidad de una aneuploidía (concordante o heterocariocítica) es menos probable. Además, el sonograma genético de primer trimestre no es aplicable porque la presencia de marcadores ecográficos secundarios (RT y sobre todo un DVR-A) en alguno de los fetos es un hallazgo más frecuente

y en principio atribuible a trastornos hemodinámicos subyacentes.

Se debe de realizar una ecocardiografía precoz (de ambos fetos como en cualquier gestación monocorial) /Eco morfológica precoz en el feto de menor tamaño (16 semanas).

DIAGNÓSTICO PRENATAL EN LA GESTACIÓN GEMELAR

Cribado de aneuploidía:

Las aneuploidías son las alteraciones cromosómicas en las que el número de cromosomas de ese sujeto no es múltiplo del número básico del mismo grupo de individuos. En este sentido y desde un punto de vista teórico, podríamos encontrar nulismías (cuando faltan los 2 cromosomas homólogos, $2n-2$), monosomías (cuando falta un cromosoma $2n-1$), disomías (cuando el número de cromosomas es el adecuado, pero 2 cromosomas concretos provienen del mismo progenitor, lo que provoca una alteración que se conoce como herencia uniparental disómica), trisomías ($2n+1$ cromosomas) y pentasomías. Las tetrasomías aparecen en casos raros publicados en la bibliografía donde existen 2 o 3 cromosomas extra, siempre en los cromosomas sexuales. Las aneuploidías más frecuentes en humanos son las monosomías (no son compatibles con la vida monosomías de los

cromosomas autosómicos), en particular el síndrome de Turner (45XO), y las trisomías. Para la herencia uniparental disómica no existe test de cribado (se detectan por casualidad tras realizar biopsia corial y amniocentesis posterior o por historia familiar).(47)

No existe test de cribado durante el embarazo para las trisomías sexuales (47XXY, 47XXX y 47XYY) y las otras trisomías más comunes en los humanos, como el síndrome de Edwards (trisomía 18) o el síndrome de Patau (trisomía 13), son incompatibles con la vida y presentan múltiples malformaciones mayores detectables por ecografía. Por tanto, el síndrome de Down es la aneuploidía más común causante de discapacidad para la que realizamos en realidad el cribado durante el embarazo. Por eso, en términos generales, al hablar de cribado de aneuploidías nos referimos más comunmente a cribado de síndrome de Down, aunque con la experiencia sabemos que el cribado de síndrome de Down también nos ayuda a detectar la mayoría de los síndromes de Turner, de trisomías 18 y 13 y a veces otras aneuploidías.

El cribado de elección es el test combinado del primer trimestre: bioquímica materna (PAPP-A y β -hCG libre aplicando un factor de corrección para cada marcador) entre las 7.6-13.6 semanas (de preferencia entre las 8-10 semanas) y ecografía (TN) entre las 11.2-13.6 semanas (CRL entre 45-80 mm), de preferencia a las 12 semanas, asociados a la edad materna. En caso de ser la gestación proveniente de donación de ovocitos, la edad materna a considerar siempre será la de la donante. Cuando el CRL del feto mayor mida entre 80 y 84 mm sigue siendo factible el cribado combinado, pero únicamente si la bioquímica materna se ha obtenido hasta las 13.6 semanas (CRL hasta 80 mm). En cuanto a la técnica de la medida de la TN, cabe decir que no existen diferencias en la distribución de la TN entre fetos únicos o gemelares. El cribado mediante TN es específico de cada feto, por lo que la incorporación de la medida de la TN ha sido el método más utilizado para el cribado de aneuploidías.

Gestaciones Bicoriales: el cribado combinado permite una estimación de riesgo de trisomía 21 y trisomía 18/13 para cada feto en función de su TN asumiendo siempre que son dicigotos.

Gestaciones Monocoriales: debido a que el riesgo de aneuploidía es el mismo para los 2 fetos, por ser monocigotos, el cribado combinado permite una

estimación de riesgo único gestacional de trisomía 21 y trisomía 18/13 que se calcula mediante la media de las TN de los fetos.

Test combinado del primer trimestre

El test combinado de primer trimestre presenta una tasa de detección de trisomía 21 cercana al 90%, similar a la detección en gestaciones únicas, con una tasa de falsos positivos de 5-6% de las gestaciones.

En un reciente estudio se ha evaluado el cálculo del riesgo combinado de primer trimestre en embarazos gemelares. El cribado combinado en gestaciones gemelares parece ser un buen método para la detección del síndrome de Down con una alta tasa de detección y una tasa de falsos positivos aceptable

Se ha estimado que para una tasa de falsos positivos del 5%, la detección de la trisomía 21 con el cribado combinado es del 90%; para una tasa de falsos positivos del 2%, la detección es del 80%, aproximadamente. (12,13)

Situaciones especiales:

Gestación multifetal (3 o más fetos) con CRL 45-84: la bioquímica materna no es aplicable en este caso por el número fetal. Se utilizará el cribado ecográfico aislado con TN + edad materna (en caso de donación de ovocitos, la edad materna a considerar como dijimos anteriormente será la de la donante)

Gestaciones gemelares con CRL del feto mayor entre 80-84 mm sin posibilidad de aplicación de la bioquímica de primer trimestre (analítica materna no realizada antes de las 14.0 semanas). Se utilizará el cribado ecográfico aislado con TN + edad materna (en caso de donación de ovocitos, la edad materna a considerar será la de la donante).

En los últimos 20 años, la ecografía ha tenido un papel fundamental en la identificación del grupo de riesgo alto de trisomía 21. La translucencia nuchal (TN) aumentada entre las semanas 11 y 14 es el marcador ecográfico más efectivo para la detección de trisomía 21 y otras alteraciones cromosómicas. Durante los últimos 15 años, muchos trabajos se centraron en la metodología para la medición de la translucencia nuchal y el desarrollo de algoritmos necesarios para el cálculo del riesgo individual para trisomía 21, mediante la combinación de la TN con la edad materna y otros marcadores ecográficos y bioquímicos. (51)

El cribado ecográfico aislado con TN + edad materna tiene una menor tasa de detección de trisomía 21 (75%) y una mayor tasa de falsos positivos (5% para cada feto en DC y 8% en MC /por ej. tasa de FP de 15% en una gestación triple TC). (65)

Gestación gemelar que inicia el control > 14.0 semanas (CRL del feto mayor > 84 mm): se aplicará el cribado bioquímico de segundo trimestre, de preferencia el test cuádruple: fβ-hCG) + AFP + uE3+ inhA asociados a edad materna (en caso de donación de ovocitos, la edad materna a considerar será la de la donante). Se realizará de preferencia a las 15-18 semanas, pero es aplicable hasta las 19.6 semanas. Permite el cálculo de riesgo de trisomía 21 y trisomía 18/13 de toda la gestación, aplicando un factor de corrección para cada uno de los marcadores. Este test cuádruple tiene una sensibilidad menor que en gestaciones únicas (65%) y una mayor tasa de falsos positivos (10%). No es aplicable a gestaciones con más de 2 fetos.

SONOGRAMA GENÉTICO DEL PRIMER TRIMESTRE

Existe poca evidencia sobre la utilidad de los marcadores ecográficos secundarios del primer trimestre en la gestación gemelar (hueso nasal ausente, ductus venoso con flujo ausente o reverso en la contracción atrial (DVR-A) y regurgitación tricuspídea (RT) para modificar el riesgo de trisomía 21 del test combinado, o para redefinir el riesgo del cribado ecográfico en las gestaciones de más de 2 fetos (TN). En gestaciones bicoriales probablemente tenga la misma utilidad que en las gestaciones únicas. En las gestaciones monocoriales no está indicado porque los marcadores hemodinámicos son menos aplicables, ya que una RT y sobre todo un DVR-A en alguno de los fetos es un hallazgo más frecuente que en las gestaciones dicoriales o únicas, y en principio es atribuible a trastornos hemodinámicos secundarios a la existencia de anastomosis vasculares. Ante la evidencia de un DVR en una gestación monocorial del primer trimestre se deberá considerar un mayor riesgo de aparición posterior de TFF más que un riesgo incrementado de aneuploidía.

Indicaciones del sonograma genético de 1er trimestre para modificar el riesgo de trisomía 21

Se encuentra indicado en el feto menor en las gestaciones bicoriales con CRL discordante > 10% y bajo riesgo establecido de aneuploidía.

Existen otras indicaciones relativas que se pueden aplicar de forma selectiva cuando la gestante solicite más información como son por ejemplo: Gestaciones dicoriales con riesgos cercanos al límite (1/250) en el cribado de trisomía 21, en que la que se prefiere reevaluar el riesgo antes de indicar el procedimiento invasivo

Indicaciones de procedimiento invasivo:

- Si el riesgo es $\geq 1/250$ para trisomía 21 o trisomía 18/13, se realizará Test Combinado del primer trimestre, en uno o en ambos fetos.
- Si el riesgo es $\geq 1/250$ para trisomía 21 o trisomía 18/13, se realizará cribado bioquímico del segundo trimestre.
- Si el riesgo es $\geq 1/250$ para trisomía 21 o trisomía 18/13, se hace necesario evaluar TN + edad materna, en uno o en ambos fetos.
- Se realizará sonograma genético de primer o segundo trimestre con un riesgo $\geq 1/250$ en uno o en ambos fetos.
- Otras indicaciones, como ocurre en la gestación única.

Tipos de procedimientos invasivos:

Biopsia corial:

Será la primera opción, excepto en casos individualizados. Se realizará después de un resultado de riesgo elevado o discordante en el cribado del primer trimestre en una gestación dicorial, es especialmente importante obtener el cariotipo lo antes posible mediante una biopsia corial. En caso de un cariotipo anómalo discordante, el feticidio selectivo precoz disminuye de forma significativa el riesgo del procedimiento.

-Número de muestras:

-En gestaciones dicoriales: se deben de obtener siempre dos muestras. En el caso gestaciones monocoriales, al ser fruto de un cigoto único, la obtención de una única muestra es suficiente.

Amniocentesis:

-Se realizará en gestaciones con edad gestacional ≥ 16 semanas

-En casos muy seleccionados de gestaciones monocoriales diamnióticas con anomalía ecográfica discordante precoz (por ejemplo higroma quístico discordante con riesgo de monosomía X) compatible con gestación heterocariocítica, se realizará amniocentesis para asegurar la obtención de dos muestras diferentes.

-Número de muestras:

-En gestaciones dicoriales: se obtendrán 2 muestras mediante 2 punciones o mediante punción única dirigida selectivamente a cada bolsa amniótica. No obstante, cuando la indicación del cariotipo sea una malformación discordante con sexo fetal distinto (exclusión de gestación monozygótica) se puede valorar de forma individualizada, con el consentimiento y la información de los progenitores, la obtención de una única muestra del feto afecto para disminuir el riesgo causado por el procedimiento.

-En gestaciones monocoriales (especialmente si se realiza por riesgo gestacional de aneuploidia): punción única. Si está indicado obtener 2 muestras (sospecha de gestación heterocariocítica) se deberá realizar siempre una doble punción. La obtención de 2 muestras mediante una única punción transamniótica está contraindicada por el riesgo de septostomía.

Riesgo del procedimiento invasivo:

Diversos estudios han evidenciado que cuando los realizan operadores con experiencia, tanto la amniocentesis como la biopsia corial presentan un riesgo de pérdida gestacional similar, y aproximadamente 1% superior al del riesgo basal de la propia gestación. (30)

MÉTODO DE CÁLCULO EN GESTACIONES GEMELARES. (55)

El método de cálculo empleado por Fetaltest v3.1 ha adoptado las aportaciones más recientes de otros grupos (20,41) y presenta las siguientes particularidades:

1.- Particularidades del riesgo a priori.

El riesgo de que el feto sea portador de una Trisomía en función de la edad materna en las gestaciones únicas (Ru), se obtiene a partir de estudios poblacionales. En dichas gestaciones el riesgo de que el feto sea portador de una trisomía coincide con el riesgo de que el embarazo esté afectado. Sin embargo, en las gestaciones gemelares, ninguno, uno o los dos fetos pueden estar afectados, por lo que no tiene que coincidir el riesgo de la gestación (Rg) con el riesgo de cada uno de los fetos (Rf), que dependerá de la cigosidad, así podremos obtener:

a) en los gemelos monocigóticos, ambos gemelos compartirán la misma dotación cromosómica, por lo que el riesgo de cada uno y de la gestación sería el mismo e igual al de las gestaciones únicas.

$$R_{\text{monocigotica}} = R_{\text{feto1}} = R_{\text{feto2}} = R_u$$

b) en los gemelos dicigóticos, el riesgo de cromosopatías de cada feto es independiente del riesgo de su co-gemelo, por lo que se puede asumir que un feto tiene la misma probabilidad de estar afectado que si fuera único, y el otro feto tendría la misma probabilidad que la recurrencia en gestaciones únicas (es decir, la de un feto único incrementada en un 0.42%, al término de la gestación). De ahí que puedan (y deban) calcularse tres opciones:

- El riesgo de que ambos fetos estén afectados ($R_{\text{dicigoticaambos}}$): que se obtendría: $R_{\text{dicigoticaambos}} = R_u \times (R_u + 0.42\%)$

- El riesgo de que solo el feto 1 esté afectado ($R_{\text{dicigotica1}}$): que se obtendría: $R_{\text{dicigotica1}} = R_u - R_{\text{dicigoticaambos}}$

- El riesgo de que solo el feto 2 esté afectado ($R_{\text{dicigotica2}}$): que sería igual que la del feto 1: $R_{\text{dicigotica2}} = R_u - R_{\text{dicigoticaambos}}$

Como a priori no conocemos la cigosidad de cada gestación gemelar, será necesario realizar los cálculos de estos cuatro riesgos, que representan probabilidades e, igual que se hacía en las gestaciones simples, para poder usarlos será necesario transformarlos en "odds", que serán usados en el cálculo del riesgo final.

2.- Particularidades de los marcadores bioquímicos (41)

El cálculo de la razón de probabilidad en función de los marcadores bioquímicos se realiza del mismo modo que en las gestaciones simples, aunque idealmente habría que usar un conjunto de parámetros poblacionales obtenidos de gestaciones gemelares. Como tal set de parámetros no está disponible para los fetos afectados, es necesario usar los parámetros poblacionales de gestaciones únicas, lo que exige realizar correcciones a los valores obtenidos de dichas mediciones.

En los embarazos gemelares no afectados por trisomías, podría esperarse (asumiendo que cada gemelo contribuye a la concentración de marcadores tal como lo haría un feto único) que la media de los marcadores bioquímicos fuera el doble de las gestaciones únicas, es decir de 2 MoM, por lo que tradicionalmente se ha realizado una corrección de los valores de los marcadores bioquímicos consistente en dividir entre 2 la concentración sérica de estos marcadores. Sin embargo, muchos estudios sugieren que en realidad los embarazos gemelares no suelen presentar exactamente el doble de concentración de los marcadores que los embarazos simples. Además,

un estudio reciente ha demostrado que la distribución de los marcadores bioquímicos en gemelares respecto a las gestaciones únicas varía, además de dependiendo de la corionicidad, en función de la edad gestacional, por lo que han propuesto las siguientes ecuaciones de corrección, para aplicar a la fórmula general: MoM corregido = MoM / k

a) Gestaciones monocoriales

Para PAPP: $\log(k) = 0.1552 + 0.0059 \times EG - 0.0001 \times EG^2$

Para B-HCG: $\log(k) = 0.2340 + 0.0079 \times EG - 0.0002 \times EG^2$

b) Gestaciones bicoriales

Para PAPP: $\log(k) = 0.2702 + 0.0048 \times EG - 0.0001 \times EG^2$

Para B-HCG: $\log(k) = 0.2636 + 0.0029 \times EG$

Donde EG es edad gestacional expresada en días.

Fetaltest V3.1 emplea estas correcciones para los marcadores bioquímicos en gestaciones gemelares.

Aunque la incorporación de los marcadores bioquímicos al cribado de cromosomopatías del primer trimestre en las gestaciones gemelares está todavía lejos de las sutilezas conseguidas en las gestaciones simples, existe alguna evidencia de que, aún con las limitaciones reseñadas, el uso de los marcadores bioquímicos en las gestaciones gemelares aumenta la eficiencia del cribado.

3.- Particularidades de los marcadores ecográficos

Al contrario de lo que ocurre con los marcadores bioquímicos, los marcadores ecográficos (y la medida del CRL) son específicos de cada feto, lo que tiene algunas implicaciones para el cribado:

1.- Cuando en un embarazo gemelar se efectúa la medición del CRL en ambos fetos, y esta no es coincidente, el cálculo de la edad gestacional se efectúa, para ambos gemelos, a partir del CRL mayor, pues esta es la medida que mejor define la edad gestacional de ambos.

2.- Hasta un tiempo reciente, el método de cálculo de la razón de probabilidad likelihood ratio (LR) en función de la Translucencia Nucal (TN) se basaba en la asunción de que la medida de TN de ambos fetos es independiente. No obstante, recientemente se ha comprobado que las TN medidas en los fetos gemelares están correlacionadas. Esta circunstancia ha llevado a proponer un método de cálculo mucho más complejo de la razón de probabilidad relacionada con la TN, mediante un modelo multivariable gaussiano

que tiene en cuenta la correlación existente entre ambas medidas. Según este modelo se calcularían, en todos los embarazos gemelares, tres LR: 1.- LR de que el feto 1 esté afectado y el feto 2 no lo esté. (LRf1); 2.- LR de que el feto 2 esté afectado y el feto 1 no lo esté. (LRf2); 3.- LR de que ambos fetos estén afectados. (LRambos)

Para realizar estos cálculos se usa la misma fórmula general del modelo multivariable gaussiano, basándose en los parámetros poblacionales de las gestaciones únicas, a excepción del coeficiente de correlación entre las medidas de TN que Cuckle y cols (10) han estimado en 0.45. Fetaltest V3.1 emplea este método de cálculo, pero usa el coeficiente de correlación observado en nuestra propia casuística, que es de 0.5371.

4.- Particularidades del cálculo del riesgo final

Para poder realizar un cálculo certero del riesgo de las gestaciones gemelares sería necesario conocer prenatalmente la cigosidad, y ésta es desconocida. Sin embargo, con los datos clínicos y epidemiológicos es posible realizar una estimación de la probabilidad de que una gestación gemelar concreta sea mono- o dicigótica, a partir del diagnóstico ecográfico de corionicidad, el sexo de los fetos, si el embarazo fue espontáneo o por reproducción asistida, la edad materna y el origen étnico. Así cuando una gestación es monocorial puede asumirse que en el 100% de los casos es monocigótica.

En caso de dicorionicidad:

- Si ambos fetos difieren en el sexo, hay un 100% de probabilidad de que la gestación sea dicigótica.

En caso de fetos del mismo sexo:

- Si la gestación se consiguió por Fecundación in vitro y se realizó transferencia de múltiples embriones, habrá una probabilidad (obtenida de estudios epidemiológicos) del 99,3% de que sea dicigótica, y del 07% de que sea monocigótica. Si en la FIV se transfirió un solo embrión, la probabilidad de monocigocidad será por tanto del 100%.

- Si la gestación se consiguió espontáneamente la proporción de mono- y dicigosidad depende de la edad materna y de las características étnicas, y puede obtenerse de cálculos basados en los registros nacionales de embarazo y parto, tales como los expuestos en la publicación de Cuckle et al. (20).

Con estos datos se obtendrá la probabilidad de que la

gestación sea monocigótica (Pm) o dicigótica (Pd), en forma de una proporción.

Para efectuar el cálculo final del riesgo específico de cada feto, los 4 riesgos a priori que se obtuvieron en el epigrafe 1 (expresados en odds) se multiplican por los correspondientes LR obtenidos en el epigrafe 3, y se promedian en función de la probabilidad de que la gestación sea mono- o dicigótica.

Así, la probabilidad de que el feto1 esté afectado será: $R_{finalfeto1} = Pd * (R_{dicigotica1} * LR_{f1} + R_{dicigoticaambos} * LR_{ambos}) + Pm * R_{monocigotico} * LR_{ambos}$ Y la probabilidad de que el feto 2 esté afectado será:

$R_{finalfeto2} = Pd * (R_{dicigotica2} * LR_{f2} + R_{dicigoticaambos} * LR_{ambos}) + Pm * R_{monocigotico} * LR_{ambos}$

Por tanto, este nuevo método de cálculo permite

obtener el riesgo específico de cada feto en todas las gestaciones gemelares.

Una vez obtenidos los riesgos de cada feto en función de la TN, estos se modifican por los LR dependientes de los marcadores bioquímicos para obtener un riesgo final. (54)

CRIBADO COMBINADO TRAS TRA

En el año 2006 en EEUU se estimaba que la tasa de de nacimientos gemelares correspondientes a TRA representaban el 1% de todos los nacimientos y el 18% de todos los gemelos. De los nacimientos logrados mediante TRA el 48% fueron gemelos. (16)

La posible asociación entre defectos congénitos de toda índole, malformativos y cromosómicos, y las TRA continúa siendo un tema de amplia controversia en la literatura, a pesar del progresivo aumento de niños nacidos con estos procedimientos en los últimos 25 años. Coexisten trabajos que niegan la evidencia de un aumento y otros sí comprueban la presencia de diversos defectos. Subyace la cuestión en todos ellos de una falta de uniformidad de datos, muestras pequeñas y carencia de grupos control adecuados. Queda fuera de toda duda la alta eficacia y seguridad que ofrece el cribado combinado, tanto en la extensa literatura reciente como en nuestros propios casos y especialmente en el grupo de gestantes tras tratamientos de reproducción asistida, con una muy aceptable tasa de detección. Como era de esperar, se asume un ligero aumento de falsos positivos respecto a los embarazos espontáneos, debido como así están de acuerdo la mayoría de autores, a la disminución en las cifra de la PAPP-A que se asocia

a los embarazos tras TRA. (40). A esta conclusión, también llega Amor (3) con la casuística más amplia publicada hasta la fecha. Por otro lado las gestaciones concebidas mediante FIV presentan un alto porcentaje de gemelos bicoriónicos (3,25,29) haciendo que se genere una doble producción hormonal de PAPP-A y de fβhCG, por lo que cualquier disfunción de aumento o disminución de estas hormonas, como también se ha descrito en las gestantes simples mediante FIV, se ve doblemente incrementada o disminuida. Este hecho hace necesario el estudio ecográfico de los embarazos gemelares para determinar su corionicidad (signo ecográfico lambda (λ) bicoriónicos o T monocoriónicos) ya descrita por Sepulveda (62) y el cálculo con curvas de normalidad diferenciadas según se trate de gemelos mono- o bicoriónicos.

En el caso de gestaciones gemelares logradas por medio de TRA se requiere la elaboración de curvas de normalidad de este subgrupo de gemelares FIV o, en su defecto, la aplicación de posibles factores de corrección diferenciados en el cálculo del riesgo prenatal. (9) Ante la evidencia de estas diferencias, en las gestaciones concebidas mediante FIV, diversos grupos de trabajo han aplicado factores de corrección a los valores de PAPP-A y fβhCG para disminuir este efecto. (25,38, 39)

No hay unanimidad de aplicación de estos factores dado la variedad de metodologías diagnósticas de determinación y programas de cálculo. Por ello se aconseja que cada grupo realice estudios previos de sus resultados para obtener el factor de corrección necesario en cada caso.(34)

Se hace prioritario que para el cálculo del riesgo del cribado prenatal de primer trimestre en gestaciones gemelares es necesario, por una parte, establecer la corionicidad de los gemelares (mono- o bicoriónicas) y, por otro parte, la elaboración de curvas de normalidad diferenciadas para las gestaciones gemelares concebidas mediante FIV. Ya que en las curvas realizadas por Ramírez C et al se ha observado que la diferencia entre los valores de las concentraciones de PAPP-A y fβhCG de las gestaciones espontáneas y FIV no es constante, y depende de la edad gestacional en que se haga el análisis. Así hasta que no se dispongan de un número significativo de 1000 gestantes para la realización de estas curvas diferenciadas, como indica la FMF, se tendrá que aplicar en su defecto una corrección a las

concentraciones de PAPP-A y fβhCG con los factores multiplicativos hallados, antes del cálculo del riesgo, principalmente en gestaciones gemelares. (53)

El estudio de Lozano et al (54) demuestra un aumento similar del número de falsos positivos en el grupo de TRA, siendo del 6,84% frente al 3,79% de las espontáneas (en el artículo antes mencionado, representa un 10,1 frente a un 4,0%). Igualmente se obtienen unas cifras inferiores de PAPP-A aunque sin significación estadística, como ocurre en otras publicaciones. (8, 26,34,72)

Se ha evidenciado un ligero aumento los procedimientos invasivos en gestantes tras TRA, pero este número, siempre es un número muy inferior así la prueba diagnóstica invasiva fuese indicada solo por edad materna mayor de 35 años, situación que es relativamente frecuente en las mujeres que optan a TRA. Se disminuye, por tanto, por medio del cribado combinado el número global de procedimientos invasivos, de vital importancia en estos embarazos en los que el más mínimo riesgo añadido supone una especial preocupación en la gestante y su pareja.

En la literatura se constata una amplia utilización del cribado combinado en gestaciones logradas tras TRA. (67,68)

Parecería que la realización del cribado combinado en gestaciones gemelares no mejora la sensibilidad del cribado ecográfico, pero sí disminuye el número de falsos positivos. (28)

DNA FETAL LIBRE EN SANGRE MATERNA. TEST NO INVASIVO.

Limitaciones generales.

En primer lugar debemos de tener claro que esta prueba es un cribado, no es un diagnóstico. En caso de un resultado positivo, habrá que valorar por lo tanto, la realización de una prueba diagnóstica invasiva.

Mosaicismo:

- **Mosaicismo generalizado:** se define como la presencia de dos o más líneas celulares cariotípicamente diferentes, tanto en la placenta como en el feto. En casos de mosaicismo generalizado, existe la posibilidad de que el resultado de la prueba no invasiva sea un falso positivo o un falso negativo, dependiendo del origen del ADN libre de células.

- **Mosaicismo confinado a la placenta:** es la presencia de dos o más líneas celulares cariotípicamente diferentes que están confinadas a la placenta y no están presentes en el feto. En los casos de mosaicismo confinado a la placenta, existe la posibilidad de que el resultado de la prueba sea un falso positivo.

- **Mosaicismo fetal:** definido como la presencia de dos o más líneas celulares cariotípicamente diferentes que están presentes en el feto, pero no en la placenta. En los casos de mosaicismo fetal, existe la posibilidad de que el resultado de la prueba sea un falso negativo.

- Este test no puede reemplazar a las ecografías realizadas en el primer y segundo trimestre, siendo éstas fundamentales durante el embarazo. El test no invasivo no es capaz de detectar anomalías de los órganos fetales como las del corazón o el cerebro, por ello el seguimiento ecográfico de la gestación es fundamental.

Ventajas del Test.

- La prueba es poco cruenta y requiere solo un análisis simple de sangre materna, para lo cual se realiza la toma de solo un tubo de ensayo de sangre materna.
- No tiene riesgo de aborto.
- No es necesario que la gestante se encuentre en ayunas.

Se puede realizar tan pronto como a las 10 semanas de embarazo.

- El test tendría su indicación específica en los casos en los que se cumpla alguno de los siguientes criterios:
 - Edad materna avanzada (mayor o igual a 32 años).
 - Cribado bioquímico alterado.
 - Alteraciones ecográficas.
 - Antecedentes familiares con casos de de T21, T18 y 13.
 - Ansiedad materna.
- Los informes de las pruebas están disponibles en un corto espacio de tiempo, generalmente, a los 10 días hábiles después de haber recibido la muestra.
- Tiene la tasa de error más baja entre las pruebas no invasivas (0,1 %). Gracias a esto, la prueba puede brindar respuestas confiables sobre las anomalías cromosómicas más frecuentes.

Test no invasivo para embarazos únicos

- Permite la detección de las trisomías 13, 18 y 21, y las aneuploidías del par sexual (monosomía X, XXX, XXY, XYY), además del sexo fetal. Con algunas

plataformas es posible ampliar el estudio con un panel de 3 o 5 microdeleciones asociadas a déficit intelectual: Di George (del22q11.2), Prader-Willi/Angelman(del15q11.2), Cri du Chat (5p-), Wolf-Hirschhorn (4p-) y síndrome de la delección 1p36.

En la Tabla 6 podemos ver una análisis comparativo entre las principales plataformas que se encuentran disponibles actualmente. Test no invasivo para embarazos gemelares.

Es posible llevar a cabo el test no invasivo en los embarazos gemelares, siempre que haya una cantidad suficiente de ADN de cada uno de los fetos en el plasma sanguíneo materno. Si bien en los embarazos únicos la medición de la fracción fetal es un control de calidad necesario para llevar a cabo la prueba, en los embarazos gemelares este control de calidad cobra aún más importancia, requiriéndose un valor mínimo de 8% de ADN fetal para poder detectar las trisomías fetales (un valor que corresponde al doble del mínimo requerido en los embarazos únicos, 4%).)31)

¿Qué se detecta?: La detección va enfocada a las Trisomías 13, 18 y 21, así como a la presencia/ausencia de cromosoma Y.

- Limitaciones:

No es posible detectar aneuploidías en el par sexual, así como el sexo fetal.

Sólo es posible ver la ausencia o presencia del cromosoma Y, pero no es capaz de determinar si corresponde a uno o a los dos fetos.

- En el caso de embarazos gemelares, los niveles disponibles de ADN de cada feto en sangre materna son inferiores con respecto a los presentes en un embarazo único.

En los embarazos gemelares hay que tener en cuenta si es monocorial o bicorial, ya que el test no invasivo presenta importantes diferencias entre ellos:

- Los gemelos monocoriales comparten una placenta, son idénticos, por lo que el riesgo que se calcula es único y el mismo para ambos. Los valores de translucencia nuchal pueden verse alterados por el síndrome de Transfusión Feto Fetal.

- En los gemelos bicoriales, se calcula el riesgo de cada uno de ellos. Hay que saber que el riesgo de alteraciones cromosómicas en un embarazo gemelar es la acumulación del riesgo en dos embarazos únicos,

y por tanto, mayor.

En los embarazos gemelares monocoriales, el test no invasivo permite detectar si los fetos poseen alguna de las alteraciones mencionadas con gran exactitud. En el caso de los embarazos gemelares bicoriales, un resultado negativo se aplica a ambos fetos, mientras que un resultado positivo indica que uno de los fetos puede presentar alguna alteración pero no es posible conocer el estado del otro feto sin recurrir a técnicas invasivas. (27)

COMUNICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Con respecto a las trisomías 13, 18 y 21, los posibles resultados son informados de la siguiente manera: Detectado; No detectado; Sospechoso; Respecto a la presencia de cromosoma Y, la información que se proporciona es simplemente: “detectado” o “no detectado”.

BIBLIOGRAFÍA

1. ACOG PRACTICE BULLETIN. Screening for Fe-tal Chromosomal Abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007;109:217-227
2. Acosta-Rojas R, Becker J, Muñoz-Abellana B, et al. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:98-102.
3. Amor DJ, Xu JX, Halliday JL, Francis I, Healy DL, Breheny S, et al. Pregnancies conceived using assisted reproductive technologies (ART) have low levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) leading to a high rate of false-positive results in first trimester screening for Down syndrome. *Hum Reprod.* 2009; 24:1330—8.
4. Arenas JJ, Fernández C, Duplá B, Otero MT, Castillo M, López P, et al. Impacto de la introducción en el primer trimestre del cribado combinado de trisomía 21 en la tasa de procedimientos invasivos. *Prog Obstet Ginecol.* 2009;52:320—6.37
5. Arrieta S, de la Calle M, Omeñaca F, González A. Complicaciones fetales en las gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas: estudio de 94 casos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012; 77(5): 347 – 354.
6. Bach C, Torrent S, Cabrero D, Sabriá J. Cribado bioquímico ecográfico de las aneuploidías en el primer trimestre. Metodología y resultados. *Prog Obstet Ginecol* 2004; 47: 5-19.
7. Bardawil WA, Ramakrishna LR. Placental considerations in multiple Pregnancy. *Clin Perinatol* 1988; 15: 13.

8. Bellver J, Lara C, Soares SR, Ramirez A, Pellicer A, Remohí J, Serra V. First trimester biochemical screening for Down's syndrome in singleton pregnancies conceived by assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2005;20:2623.
9. Bersinger N. A, Wunder D, Vanderlick F, Chanson A, Pescia G, Janecek P, Boillat E. and Birkhauser M. H. Maternal serum levels of placental proteins after in vitro fertilization and their implications for prenatal screening. *Prenat Diagn.* 2004; 24:471-477.
10. Blondel B, Kogan MD, Alexander GR, Dattani N, Kramer MS, Macfarlane A et al. The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birth weight: an international study. *Am J Public Health.* 2002; 92: 1323-30.
11. Briceño PC, Briceño SL. Embarazo gemelar en el Hospital Chiquinquirá de Maracaibo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2004; 64: 3-14.
12. Brizot ML, Snijders RJM, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy associated placental protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1994;84:918-22.
13. Brizot ML, Snijders RJM, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:1227-32.
14. Cabero L, Hernández-Andrade E. La evidencia que supera la rutina. *Folia Clinic Obst Gynec* 2004; 48: 4-5.
15. Cameron AH, Edwards JH, Derom R, Thiery M, Boelaert R. The value of twin surveys in the study of malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1983; 14: 347-56.
16. Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E et al. Prevalence, problems and preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 305-315.
17. Cleary-Goldman J, D'Alton ME. Growth abnormalities and multiple gestations. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 206-12.
18. Consensus Statement Soc Obstet Gynec Can.: Management of Twin Pregnancies (Part 1). *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2000;22(7):519-29.
19. Creinin M. Conjoined twins. En: Keith LG, Papiernik E, Keith DM, Luke B, editors. *Multiple pregnancy.* Carnforth, UK: Parthenon Publishing; 1995: 93-112.
20. Cuckle H, Maymon R. Down syndrome risk calculation for a twin fetus taking account of the nuchal translucency in the co-twin. *Prenat Diagn* 2010; 30: 827-833.
21. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ et al. *Williams Obstetrics.* 20th ed. Stanford: Appleton y Lange; 1997.
22. Delgado-Becerra A, Morales-Barquet DA. *Perinatol Reprod Hum* 2013; 27 (3): 153-160
23. Denbow ML, Cox P, Taylor M, et al. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:417-26.
24. Engels M.A, Kooij M, Schats R, Twisk J.W, Blankenstein M.A. and van Vugt J.M. First-trimester serum marker distribution in singleton pregnancies conceived with assisted reproduction. *Prenat Diagn* 2010;30. 372-7.
25. Geipel A, Gembruch U., Berg C. Are first-trimester screening markers altered in assisted reproductive technologies pregnancies?. *Curr Opin Obstet Gynecol*,2011,23:183-189
26. Ghisoni L, Ferrazzi E, Castagna C, Levi Setti PE, Masini AC, Pigni A. Prenatal diagnosis after ART success: the role of early combined screening tests in counselling pregnant patients. *Placenta.* 2003;24(Suppl B):S99-103.
27. Gil M. et al (2014) Cell-Free DNA Analysis for Trisomy Risk Assessment in First-Trimester Twin Pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:204-211.
28. Gonce A, Borrell A, Fortuny A, Martinez MA, Mercadé I, Cararach V. and Vanrell JA. First-trimester screening for trisomy 21 in twins pregnancy: does the addition of biochemistry make an improvement? *PrenatDiagn*,2005,25:1156-61
29. Goncé A, Borrell A, Casals E, Steinvarcel F, Serés A, Cararach V, Gratacós A. Cribado de aneuploidia en gestación gemelar: resultados de la aplicación del test combinado. *Prog Obstet Ginecol.* 2008;51:577-85.
30. Gratacós E. Protocolos medicina materno-fetal servei de medicina materno-fetal – icgon – Hospital Clínic Barcelona. Revisión 30/01/2015. https://www.medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia__fetal/gestacionmultiple.pdf
31. Grömminger et al (2014) Fetal Aneuploidy Detection by Cell-Free DNA Sequencing for Multiple Pregnancies and Quality Issues with Vanishing Twins. *J. Clin. Med.*, 3(3), 679-692.
32. Hovorakova M, Petercova R, Likovsky Z, Peterka M. A case of conjoined twin's cephalothoracopagus janiceps disymmetrus. *Reprod Toxicol.* 2008; 26:

- 178-182. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606219>.
33. Kocum CC, Harrigan JT, Canterino JC, Feld SM, Fernández CO. Chanings trends in patient decisions concerning genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1.018-1.020.
 34. Lambert-Messerlian G, Dugoff L, Vidaver J, Canick JA, Malone FD, Ball RH, Comstock CH, et al. First- and second-trimester Down syndrome screening markers in pregnancies achieved through assisted reproductive technologies (ART): a FASTER trial study. *Prenat Diagn.* 2006;26:672.
 35. Lee YM, Cleary-Goldman J, Thaker HM et al. Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 195:(3)863-7
 36. Lewi L, Cannie M, Blickstein I, et al. Placental sharing, birthweight discordance and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:587.1-8.
 37. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:511.e1-511.e7.
 38. Liao A.W, Heath V, Kametas N, Spencer K. and Nicolaides K.H. First-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction. *Hum Reprod*, 2001, vol 16, nº7, pp 1501-04.
 39. Linskens I.H, Spreeuwenberg M.D, Blankenstein M.A and Vugt J.M. Early first-trimester free β hCG and PAPP-A serum distributions in monochorionic and dichorionic twins. *Prenat Diagn* 2009;29,74-78. Spencer K, Kagan K. and Nicolaides K.H. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of impact of chorionicity on maternal serum markers. *Prenat Diagn* 2008;28:49-52
 40. Lozano JM, Sellers F, Orozco D, Fabregat A, et al. Cribado cromosómico del primer trimestre. Resultados en gestaciones tras reproducción asistida. *Prog Obstet Ginecol.* 2011;54(4):162—167.
 41. Madsen HN, Ball S, Wright D, Tørring N, Petersen OB, Nicolaides KH, Spencer K.: A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 38-47
 42. Martín I, López H. Cribado Prenatal de Anomalías Congénitas. *Ed Cont Lab Clín* 2007;11:9-18.
 43. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ et al. Births. Final data for 2009. *Natl Vital Statist Rep* 60, 2011.
 44. Matías A, Montenegro N, Blickstein I. Down syndrome screening in multiple pregnancies. *Obstet Ginecol Clin North Am.* 2005; 32: 81-86.
 45. Merkatz y cols Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-894.
 46. Milunsky AL, Atkins L, Littlefield JW. Amniocentesis for prenatal genetic studies. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 104-108.
 47. Molina FS. Métodos de cribado de aneuploidías en diagnóstico prenatal. *Diagn Prenat.* 2011;22(3):92–96.
 48. Moise, KJ, Johnson A. Management of twin-twin transfusion syndrome. En: UpToDate. Levine D, Wilkins-Haug L (ed), UpToDate, 2011.
 49. Nicolaides KH, Orlando F. La ecografía de las 11-13+6 semanas. The Fetal Medicine Foundation. <http://www.fetalmedicine.com>
 50. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:45–67.
 51. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 313-321
 52. Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, et al. The pregnancy and long term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:494.e1-494.
 53. Ramírez C, Aulesa C, Ramis J, Sagalá J, Sánchez MA, Gris JM. Niveles de PAPP-A y β hCG en gestantes gemelares bicoriónicas concebidas por técnicas de reproducción asistida (FIV-IAH) y sus implicaciones en el cálculo del riesgo del cribado prenatal del primer trimestre. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción humana* 2013;30(4): 34-41.
 54. Ramos-Corpas DJ, Santiago JC, Gallo M, Bajo JM. Cribado combinado del síndrome de Down: validación del riesgo estimado por Fetaltest. *Prog Obstet Ginecol.* 2009;52(3):133-7
 55. Ramos-Corpas D. Método de cálculo del riesgo empleado por FetalTest V3.1. <http://fetaltest.com/cgi-bin/ftestV4bases.cgi>
 56. Rangel H. Embarazo y parto múltiples. En: Cabero

L, Saldívar D, Cabrillo E. Obstetricia y medicina materno-fetal. Madrid: Médica Panamericana; 2007: 635-641.

57. Resta G. Changing demographics of advance maternal age (AMA) and the impact on the predicted incidence on Down syndrome in the United States: Implications for prenatal screening and genetic counseling. *Am J Med Genet A*. 2005; 133: 31-36.

58. Saddler TW Langman. Embriología Médica. 7ª ed. Bs As. Edit Panamericana 1996.

59. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, et al. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1203-7.

60. Sebire N, Talbert D, Fisk NM. Twin-to-twin transfusión syndrome results from dynamic asymmetrical reduction in placental anastomoses: a hypothesis. *Placenta* 2001;22:383-91.

61. Sepulveda W, Wong AE, Pons A, et al. Secuencia de perfusión arterial reversa (gemelo acárdico): evaluación prenatal y tratamiento. *Rev Chil Ultrasonog* 2005;8:118-30.

62. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides K H. The lambda sign at 10-14 weeks gestation as a predictor of chorionicity in tween pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:421-423

63. Snijders RJ, Sundberg K, Holzgrave W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age-and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 167-170.

64. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-especific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10:356-367.

65. Snijders R, Johnson S, Sebire N, Noble P, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 216-26.

66. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet*. 1998;351:343-6

67. Spencer R. Anatomic description of conjoined twins: a plea for standardized terminology. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 941-944

68. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free B-hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn*. 2000;20:9.

69. Spencer K, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester

using ultrasound and maternal serum biochemistry in one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *Br J Obstet Gynecol*. 2003;110:281-6.

70. Torres-Torres C, Pérez-Borbón G, Benavides-Serralde JA, Guzmán-Huerta ME, Hernández-Andrade E. Prevalencia y complicaciones del embarazo gemelar monocorial biamniótico. *Ginecol Obstet Mex*. 2010; 78: 181-6.

71. Urbano J, Martinez JM, Eixarcha E, Crispia F, Puerto B, Gratacós E. Complicaciones del embarazo gemelar monocorial: claves para el diagnóstico y tratamiento. *Diagn Prenat*. 2012; 2 3(3):93-101

72. Wojdemann KR, Larsen SO, Shalmi A, Sundberg K, Chistiansen M, Tabor A. First trimester screening for Down syndrome and assisted reproduction: no basis for concern. *Prenat Diagn*. 2001;21:563-5.

DIRECCIÓN DEL AUTOR

Dr. Manuel Sánchez-Seiz.

sanchezseiz@gmail.com

Madrid. España.