

Condiciones materno-fetales asociadas a los cribados bioquímicos positivos y falsos positivos en el segundo trimestre de embarazo.

Lcdo. José Domingo Lugo¹, Dr. Ricardo Lozano-Hernández^{1,2}, Dr. Antonio Villavicencio^{1,2}.

RESUMEN

Objetivo: Determinar las condiciones maternas y del neonato en los cribados bioquímicos falsos positivos durante el segundo trimestre de embarazo. Establecer un valor de corte superior para el estriol no conjugado en suero materno y asociarlo con las condiciones maternas y del neonato.

Métodos: Se midió alfafetoproteína, hormona gonadotropina coriónica y estriol no conjugado en suero de 514 gestantes de 14 a 22 semanas con inmunoensayo. Se calcularon los múltiplos de la media con un programa automatizado para determinar probabilidad de riesgo de trisomías 18 y 21 y alteraciones del tubo neural. El límite superior para el valor de estriol no conjugado se encontró sobre el percentil 95.

Resultados: Dos cribados positivos para trisomía 21 fueron confirmados con el cariotipo, 38 cribados fueron falsos positivos, en su mayoría eran gestantes mayores de 35 de edad en las cuales se identificaron algunos casos de hipertensión, falla placentaria, infección por citomegalovirus e hiperinsulinemia; un neonato de estas madres presentó retraso del crecimiento intrauterino y otro, falla cardíaca.

Conclusiones: Los cribados falsos positivos y de múltiplos de media en los cribados bioquímicos pueden aportar información de interés si son correctamente interpretados.

Palabras Clave: Cribado prenatal, síndrome de Down, cromosopatías, MoM.

SUMMARY

Objective: To determine maternal and neonatal conditions in false positive biochemical screening during the second trimester of pregnancy. To establish a superior cutoff value for unconjugated estriol in maternal serum and to associate it with maternal and neonatal conditions.

Methods: Alpha-fetoprotein, chorionic gonadotropin hormone and unconjugated estriol were measured in serum of 514 pregnant women aged 14-22 weeks with immunoassay. The multiples of the mean with an automated program were calculated to determine probability of risk of trisomy 18 and 21 and neural tube alterations. The upper limit for the value of unconjugated estriol was found on the 95th percentile.

Results: Two positive screenings to trisomy 21 were confirmed with the karyotype, 38 screenings were false positive, most of them were pregnant older than 35 years, in which some cases of hypertension, placental failure, cytomegalovirus infection and hyperinsulinemia were identified; one neonate of these mothers had intrauterine growth restriction and the other heart failure.

Conclusions: False-positive and multi-mediated screening in biochemical screening can provide information of interest if these are correctly interpreted.

Keywords: Prenatal Screening of Down syndrome, chromosomal abnormalities, MoM.

INTRODUCCIÓN

El cribado bioquímico en el periodo prenatal ha sido tema de interés en la pesquisa de trisomías 13, 18 y 21 y de las alteraciones del tubo neural como las malformaciones más frecuentes (1). La trisomía 21 es la condición más observada y se ha asociado

¹Centro Diagnóstico de Infertilidad y Enfermedades Ginecológicas "Dr. Giovanni Vivas Acevedo" (CEDIEG). ²Cátedra de Fisiopatología de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes - Mérida.

directamente con la edad materna, particularmente porque el riesgo de concebir un feto con trisomía 21 es mayor en las mujeres de 37 años de edad en adelante; no obstante, cerca del 50 % de los niños nacidos con esta condición provienen de madres menores a esa edad, son más jóvenes y tienen mayor tasa de paridad, por eso su pesquisa actualmente se aplica a mujeres embarazadas de cualquier edad (2). Por consiguiente, se ha venido aplicando la técnica del cribado bioquímico en la sangre materna como técnica no invasiva en todas las gestantes.

Los marcadores bioquímicos más empleados en el segundo trimestre son alfafetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica (HCG) y estriol no conjugado (E3), los cuales varían de acuerdo a la edad gestacional (3). Estos marcadores son producto de interacción feto-placenta que van variando a medida que avanza el embarazo, estos pueden cambiar significativamente en los casos de trisomías 18 (T18) y 21 (T21) como también en las alteraciones del tubo neural (ATN) (4 - 6). Estos niveles se ven influenciados además por algunas condiciones maternas como son diabetes gestacional, alto o bajo peso corporal, hábito de fumar, la raza (negra, asiática o caucásica); cuando el embarazo se logra por reproducción asistida o ante la presencia de otras condiciones fetales (embarazos gemelares, retraso en el crecimiento intrauterino, entre otros) (7 - 9). En este sentido, los valores aislados de estos marcadores tienen un valor predictivo limitado si no se corrige, por lo que se requiere de un sistema de cálculo especial que incorpore modos de corrección para aumentar la precisión en el cálculo del riesgo. Se ha empleado el cribado bioquímico del segundo trimestre conocido comúnmente como triple marcador genético.

Cabe destacar que la medida de la translucencia nugal guarda relación directa con la probabilidad de riesgo de T21 y en otras teratogénias, pero representan mayor sensibilidad durante las semanas 10 y 11 (10). Recientemente el test cuádruple se ha venido aplicando al incluir la ausencia de hueso nasal como un nuevo marcador en el cálculo de riesgo de T21, ofreciendo una sensibilidad más

elevada (11).

Los marcadores bioquímicos expresados en unidades múltiples de la media (MoM), representan el cociente del valor sérico de la madre entre el valor sérico de una población sana con la misma edad gestacional. A su vez las unidades MoM son corregidas por cálculos algorítmicos complejos. Los valores mínimos de referencia MoM para E3, AFP y HCG son de 0,4; mientras que los valores altos de AFP y HCG son de 2,5 (12, 13); pero no se ha establecido un valor de corte superior para E3 ni se ha asociado con alteraciones relevantes.

El programa PRISCA calcula y corrige las unidades MoM, este valor se integra con la edad materna y la medida de la translucencia nugal para el cálculo probabilístico de las principales malformaciones fetales que son trisomías 18 y 21 y las ATN, incluyendo espina bífida y anencefalia (14).

El cribado bioquímico de las semanas 14 y 22, tiene una sensibilidad de 70 % con una tasa de falsos positivos de 5 % para T21 en gestantes menores de 37 años y una sensibilidad de 90 % con 25 % de falsos positivos para gestantes mayores de 37 años (15 - 17). Este cribado ayuda a la reducción de pruebas invasivas como amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales o cordocentesis (18).

En este estudio se evaluaron los resultados positivos y falsos positivos para trisomía 21 y alteraciones del tubo neural. También se calcularon los valores MoM por encima del percentil 95 (promedio + 3 desviaciones estándares) y se relacionaron con los datos maternos y fetales.

MÉTODOS

Se evaluaron 514 muestras séricas de pacientes (17 - 42 años) durante el segundo trimestre de embarazo (14 - 22 semanas) indicando su conformidad con el procedimiento que se les iba a realizar. El estudio fue realizado siguiendo los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki para la investigación en humanos,

reseñado en el Código de Bioética y Bioseguridad del FONACIT (19).

Las pacientes fueron referidas al Centro Diagnóstico de Infertilidad y Enfermedades Ginecológicas Dr. Giovanni Vivas Acevedo (CEDIEG), de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes (ULA) en el Estado Mérida, Venezuela. La solicitud del estudio incluía los datos biométricos: diámetro biparietal, longitud del fémur y medidas de la translucencia nucal (14 - 22 semanas) como también la longitud craneo-rabadilla (14 y 15 semanas). Adicionalmente se registró cuando el embarazo fue logrado por reproducción asistida, en caso de ser fumadora el número de cigarrillos por día, si el embarazo era único o gemelar; datos de la madre como fecha de nacimiento, raza, peso, o si padecía de diabetes para hacer la corrección de las unidades MoM. Las muestras sanguíneas fueron obtenidas por punción venosa, antes de cumplirse los quince días del examen ecográfico. Las muestras fueron congeladas hasta el momento de su análisis que se realizó con inmunoensayo de doble anticuerpo marca DRG. Los datos clínicos, ecográficos y bioquímicos se introdujeron en el programa PRISCA versión 3.5 mediante el método Nogaard – Pedersen (16). Los MoM iniciales se combinaron a través de un análisis gaussiano multivariable, donde se introdujeron los factores de corrección. Se obtuvieron los índices de riesgo 1:<380 para síndrome de Down y de 1:<500 para trisomía 18 y 1:<200 para ATN. El Programa PRISCA marcó los niveles de corte en unidades MoM desde 0,4 hasta 2,5 para AFP y HCG, para E3 un valor MoM mínimo de 0,4 y se calculó el MoM-E3 superior. Los rangos MoM determinantes de T21 fueron $HCG \geq 2,5$, $AFP \leq 0,4$ y $E3 \leq 0,4$ (1:<50-1:380); para T18 $HCG \leq 0,4$, $AFP \leq 0,4$ y $E3 \leq 0,4$ (1:<50-1:500) y para el cálculo de ATN una $MoM-AFP \geq 2,0$ (1:< 50-1:200) (16).

Para el rango superior de E3, se calculó con base al valor promedio $1,60 \pm 0,59$; sobre el percentil 95 los valores fueron $\geq 2,78$ MoM, lo que se tomó en cuenta para este estudio como rango de referencia superior.

Se empleó la prueba de histogramas para el análisis descriptivo y para la correlación el coeficiente de Pearson con un valor significativamente estadístico de $p \leq 0,05$ utilizando el programa *Statistical package for social Sciences* (SPSS) versión 10.0.

RESULTADOS

La población en estudio se clasificó en los siguientes grupos etarios: <20; 20-<25; 25-<30; 30-<35; 35-<40 y 40-<45 para ser comparados. Se observaron 52 cribados positivos para riesgo de T18, T21 y ATN y 463 cribados negativos. La mayor parte de las gestantes de este estudio (54,6 %) se encontraban entre 25-35 años.

La frecuencia de los cribados para trisomía 21 con valor “n” menor de 380 se observó en 40 casos (7,8 %), frecuencia que se incrementó de acuerdo a la edad: <25 años, 0 %, 25-<30 años, 0,6 %, 30-<35 años, 1,2 %, 35-<40 años, 1,9 % y 40-<45 años, 4,1 %; encontrándose una relación inversa entre edad materna y el valor de “n”, es decir, 1: n ($r^2: 0,27$; $p < 0,05$). Se detectó un solo caso de trisomía 18 en una gestante de 24 años (0,19 %) ($r^2:0,00$; $p < 0,05$). Con respecto a las alteraciones del tubo neural (ATN) se identificaron 10 casos con valores de riesgo 1: ≤ 200 en los grupos: < 25 años, 0 %, 25-<30 años, 0,97 %, 30-<35 años, 0,19 %, 35-<40 años, 0,39 %, 40-<45 años, 0,39 %, no se observó relación entre la frecuencia y la edad materna ($r^2:0,02$; $p > 0,05$) (Figura 1).

A los 40 cribados con probabilidad de riesgo 1:<380 para síndrome de Down se les hizo seguimiento hasta los dos meses del nacimiento, 2 neonatos presentaron fenotipo de T21 y fueron confirmados posteriormente con el cariotipo; 38 neonatos fueron falsos positivos, los cuales correspondían en su mayoría a las gestantes de mayor edad. Un falso positivo de T21 en una gestante (25-<30 años) se obtuvo cuando en la solicitud del estudio, erróneamente, se indicaba la medida de TN en cm en lugar de mm para un valor de 2,5. Dicha paciente mostró $MoM HCG=1,10$; $AFP =1,52$ y $E3=1,41$.

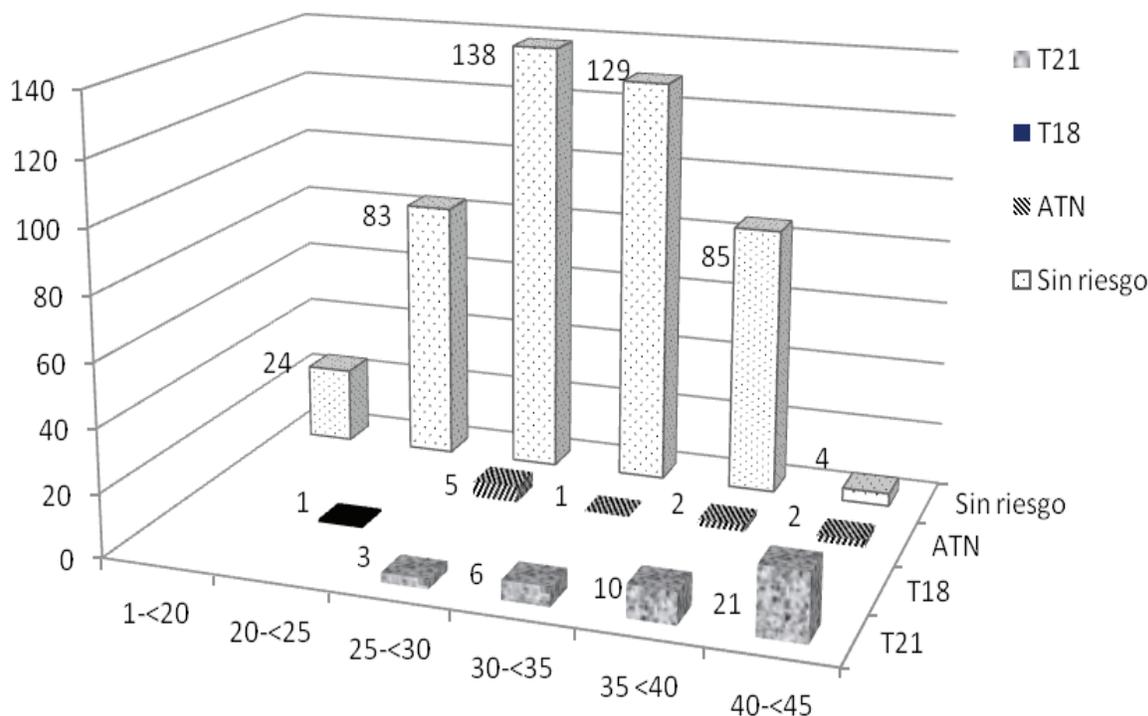


Figura 1

Frecuencia de los embarazos con cribados sin riesgo y con riesgo de trisomía 18 (T18), trisomía 21 (T21) y alteraciones del tubo neural (ATN) en 514 gestantes, de acuerdo al rango de edad.

Un cribado positivo de T18 (1:<500) se observó en una gestante de 24 años, dicho neonato presentó el fenotipo característico y no alcanzó el primer mes de vida.

Con respecto a los 10 casos con valores de riesgo para ATN 1: ≤ 200 mediante el fenotipo y la ecografía se confirmaron 2 casos: uno de anencefalia (25-< 30 años) y otro de espina bífida (35-< 40 años), con 8 falsos positivos cuyos valores MoM-AFP eran $\geq 2,5$. Se identificaron algunas complicaciones que se presentaron durante el embarazo, así como los cambios morfológicos del neonato (Tabla 1).

Los falsos positivos y/o con MoM alterados (n=47) cuyos fenotipos fueron diferentes a T21 y ATN, en la gestante presentaron insuficiencia placentaria, hiperinsulinemia, infección aguda por citomegalovirus y bajo peso corporal; y entre alteraciones congénitas del neonato se identificaron algunas. Con respecto a los valores MoM-E3 $> 2,78$, uno de tres casos se asoció con nacimiento pretérmino, mientras que dos neonatos provenientes de madres sanas nacieron sin complicaciones. Adicionalmente un caso de inmadurez pulmonar fetal se observó en un cribado normal en una gestante <35 años (Tabla 1).

CONDICIONES MATERNO-FETALES ASOCIADAS A LOS CRIBADOS BIOQUÍMICOS POSITIVOS
Y FALSOS POSITIVOS EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DE EMBARAZO.

Tabla 1
Cribados positivos y falsos positivos con características de la madre y del neonato.
Cribados negativos con complicaciones en el neonato

N	Edad materna (años)	Resultado	Valor del MoM Corregido			Características de la madre o del neonato
			AFP	HCG	E3	
1	24	T18	0,63	1,85	0,74	Fenotipo característico
2	27-36	T21	0,66-0,73	1,87-1,73	0,65-0,45	Fenotipos característicos- Cariotipo trisomía
1	26	T21	0,63	1,85	0,74	Insuficiencia placentaria
1	28	T21	0,69	2,12	0,9	*Inducción de ovulación para FIV
1	27	T21	1,52	1,10	1,41	*Error en la solicitud de estudio
3	25-35	T21	0,47±0,21	1,06±0,6	0,49±0,17	Hiperinsulinemia
10	35-<40	T21	0,90±0,7	1,41±0,6	0,79±0,62	≥ 35 años- MoM-HCG≥1,41 MoM AFP≤0,90- MoM E3≤0,79
21	40-<45	T21	0,89±0,7	1,01±0,7	1,11±0,70	≥ 41 años- MoM-HCG≥1,01 MoM AFP≤0,89- MoM E3≤0,70
1	30	T21	0,40	1,61	1,82	Cardiopatía congénita
2	30-<40	ATN	2,9-3,1	1,2-1,31	1,0-1,2	Espina bífida y anencefalia. Cariotipo y fenotipo confirmados
1	19	ATN	2,09	1,32	1,11	Gastroquiasis fetal
1	24	ATN	2,06	0,51	0,91	RCIU
2	25-33	ATN	2,01-2,06	0,93-1,08	1,00-1,35	Hipertensión arterial
1	29	ATN	2,12	0,88	0,79	Atresia anal
1	38	ATN	2,13	1,10	1,09	Infección por citomegalovirus
1	40	ATN	2,13	0,72	0,92	Gestante con 50 Kg de peso
1	41	ATN	2,01	0,90	1,11	Desprendimiento placentario
1	32	Normal	0,70	1,22	1,04	Inmadurez pulmonar
1	37	Normal con MoM- E3 alto	0,91	1,10	2,80	Nacimiento pretérmino

N= números de casos falsos positivos para trisomía 21 (T21) y alteraciones del tubo neural: anencefalia y espina bífida (ATN). Crecimiento fetal restringido (RCIU). *Solicitud de estudio con falta de información por embarazo alcanzado por técnicas de reproducción asistida y error en reporte de medida de la translucencia nucal 2,0 cm en lugar de 2,0 mm

DISCUSIÓN

Los resultados del cribado bioquímico del segundo trimestre destacan la importancia de analizar los valores MoM corregidos de E3, HCG y AFP para determinar la probabilidad de riesgo de síndrome de Edward, síndrome de Down y alteraciones del tubo neural en gestantes, preferiblemente hasta los 37 años de edad, como ha sido sugerido (21).

Aunque los resultados positivos para T21 fueron más frecuentes en las gestantes de mayor edad, los casos que fueron confirmados de T21 en madres más jóvenes resaltan la necesidad de aplicar esta prueba a todas las gestantes de 17 a 37 años. Se observa que la tasa de preñez es mayor en gestantes de 25 - 35 años, por lo que la trisomía 21 se puede presentar en madres de cualquier edad.

El análisis de las variables del cribado bioquímico en gestantes mayores de 35 años o más, debe ser correctamente interpretado, especialmente cuando se reporta el índice de mili unidades (mUI) que es calculado en el programa PRISCA de manera independiente a la edad materna, siendo menor o igual a 8,0 en ausencia de T21 (22).

El software del PRISCA en esta población marcó positividad de riesgo de T21 ante las siguientes condiciones MoM- HCG $\geq 1,41$, MoM-AFP $\leq 0,9$ y MoM-E3 $\leq 0,8$ si la edad de la madre es ≥ 35 años, en quienes se marca una probabilidad de riesgo 1:50 - 1:380, aun en ausencia de aneuploidías y de translucencia nucal en el feto.

La solicitud del cribado en una gestante de 41 a 45 años marcará una probabilidad 1: ≤ 50 con valores MoM- HCG, MoM-AFP y MoM-E3 de $1,0 \pm 0,2$ aun con ausencia de translucencia nucal; para estos casos el único dato que permitiría hacer inferencia sobre la posibilidad de riesgo de T21 es el índice mUI del programa, el cual se calcula independientemente de la edad materna. En estos cribados positivos con edades sobre los 35 años la amniocentesis no debería ser obviada a menos que exista una alta relación riesgo/beneficio o que mediante otros métodos

confirmativos se pueda demostrar un desarrollo normal del feto.

Aunque el único caso de trisomía 18 se presentó en una mujer muy joven, esta alteración se ha identificado con mayor frecuencia en gestantes mayores a los 40 años (23).

Los cribados positivos para ATN se observaron en 10 casos, 2 fueron confirmados fenotípicamente por anencefalia (n=1) y espina bífida (n=1); en 8 de ellos se observaron valores de corte 1: ≤ 200 en madres hipertensas (n=2) y con bajo peso (n=1) y otras alteraciones encontradas en el neonato como se observó en la tabla 1.

A continuación, se describen las posibles interpretaciones de las causas de niveles MoMs alterados, tomando en consideración los hallazgos de este estudio, así como los que ya han sido citados, con la finalidad de lograr una correcta interpretación de los cribados bioquímicos. Los aumentos séricos de HCG se encontraron en casos de insuficiencia placentaria (24), un embarazo normal alcanzado por reproducción asistida (25) y por resistencia a la insulina. En un caso una gestante diabética tuvo un hijo con falla cardíaca congénita (26). Existe una posible asociación entre los niveles séricos elevados de HCG y de insulina. En mujeres embarazadas con sobrepeso la proteína quimiotáctica 1 de los monocitos (MCP1) aumenta y se ha asociado con funciones de la insulina, en la captación de glucosa y en la inflamación en los adipocitos y los niveles de HCG (27). Aunque otra posible causa de aumento sérico de la HCG es el higroma quístico, como ha sido señalado en otro estudio (2).

Pocos casos de niveles disminuidos de la hormona HCG fueron observados, se destaca un caso donde el peso materno era bajo, pero no hay suficientes evidencias que relacionen la masa corporal con los niveles de HCG. Adicionalmente los bajos niveles de esta hormona van a representar una función placentaria defectuosa (28); síndrome de Turner (2), hiperémesis gravídica (29), e hipertiroidismo del embarazo, en este último los niveles

de hormonas tiroideas y de HCG se asociaron con preeclampsia (30).

Los valores MoM aumentados de AFP se detectaron en los casos de anencefalia y de espina bífida, como ha sido reflejado en la literatura (31), también se observaron en casos muy particulares como gastrosquisis, atresia anal (32) y crecimiento fetal restringido (RCIU) (33), así como dos condiciones que se observaron en las madres, que fueron hipertensión arterial (34) e infección por citomegalovirus (35). Otros estudios han asociado los niveles elevados de AFP con desprendimiento placentario (24), parto pretérmino (36), síndrome de Turner (2), onfalocele (37) y otras alteraciones placentarias (4). Los niveles disminuidos de AFP no son exclusivos de T18 y de T21 sino también de síndrome de Williams (38), preeclampsia (39) y muerte fetal (40) que, aunque no sean hallazgos de este estudio pueden formar parte de la lista de diversas alteraciones congénitas que pasan desapercibidas.

Con respecto a los niveles MoM elevados de estriol, sus valores absolutos muy elevados o muy disminuidos se han encontrado en gestantes cuyos neonatos presentaron crecimiento fetal restringido o bajo peso (27). En el presente estudio se estableció un nivel superior con base a una población sin riesgo, encontrándose que el valor superior era 2,78 MoM. Sobre este rango se encontró un caso de parto pretérmino con niveles MoM-E3 de 2,80. El número de hallazgos es insuficiente para establecer relaciones; no obstante, en mujeres que presentaron trabajo de parto precoz, los niveles de estriol salival han sido más elevados que en los que alcanzaron el nacimiento a término (41). Otras causas de los niveles bajos de estriol pueden ayudar a identificar otra variedad de trastornos como lo propusieron Durkovic y col. (42), como hipoplasia adrenal congénita ligada al cromosoma X, causa poco frecuente de la insuficiencia suprarrenal. El E3 se origina a partir de la dehidroepiandrosterona (DHEA) que es sintetizada en las glándulas suprarrenales fetales (42). En la trombofilia hereditaria se encuentran disminuidos los niveles de estriol conjugado, pero no los de estriol no conjugado (43); otro caso asociado a la hipoestriolemia durante el primer trimestre sería el desprendimiento placentario (34). En pacientes con

diabetes gestacional, los niveles de estriol no conjugado junto a los de lactógeno placentario, guardan excelente relación con la presión arterial, considerándose como posibles predictores de estas dos complicaciones (44).

CONCLUSIONES

Se concluye que el cribado bioquímico debidamente elaborado y correctamente interpretado puede aportar una información muy útil del desarrollo del feto además del escrutinio de trisomías 18, 21 y las alteraciones del tubo neural. Los cribados falsos positivos o los valores MoM fuera de rango a partir de los 35 años ameritan mayor atención como otros posibles predictores de complicaciones del embarazo.

Agradecimientos a la Doctora Judith Velasco de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la ULA por la revisión de los contenidos y orientación en las pautas del escrito.

REFERENCIAS

1. Chitayat D, Langlois S, Wilson RD. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011; 33: 736 - 750.
2. Álvarez-Nava F, Soto M, Padrón T, Morales A, Villalobos D, Rojas A, Prieto M, Martínez M. Cribado prenatal sérico materno para la detección de anomalías cromosómicas fetales: importancia clínica de la tasa de falsos positivos. *Invest Clin.* 2003; 44: 195 - 207.
3. Mendoza E, Grether P, Hernández-Gómez M, Guzmán-Huerta M, Aguinaga M. Defectos congénitos asociados con translucencia nucal aumentada. *Ginecol Obstet Mex.* 2010; 78: 533 - 539.
4. Gerulewicz D, Hernández-Andrade E. Pruebas bioquímicas en sangre materna para la identificación de fetos con riesgo de defectos cromosómicos y complicaciones asociadas al embarazo. *Perinatol Reprod Hum.* 2005; 19: 106 - 117.
5. Geyl C, Subtil D, Vaast P, Coulon C, Clouqueur E, Deruelle P, et al. Interpretation of atypical values of maternal serum markers. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2014; 43: 5 -11.
6. Günter HH, Berger L, Messner U, Niesert S. Estriol and human placental lactogen as risk indicators in pregnancies of diabetic and hypertensive patients. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 1995; 199: 142 - 147.
7. Sprawka N, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Eklund EE, Canick JA. Adjustment of maternal serum

- alpha-fetoprotein levels in women with pregestational diabetes. *Prenat Diagn.* 2011; 31 (3): 282 - 285.
8. Abou-Youssef HS, Kamal MM, Mehaney DA. Triple Test Screening for Down Syndrome: An Egyptian-Tailored Study. Cai T, ed. *PLoS ONE.* 2014; 9 (10): e110370.
 9. Perenc M, Dudarewicz L, Kałuzewski B. Analysis of triple test results in 27 cases of twin pregnancies. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1998; 47 (3-4): 249 – 254.
 10. Lithner C, Kublickas M, Ek S. Pregnancy outcome for fetuses with increased nuchal translucency but normal karyotype. *J Med Screen.* 2016; 23: 1 - 6.
 11. Bestwick J, Wald N. Antenatal screening for Down's syndrome, trisomy 18, and trisomy 13: Reporting a single screening result for all three. *J Med Screen.* 2015; 22: 100 - 105.
 12. Hu Z, Liu X, Li L, Jia C, Li D, Liu R. Predictive value of abnormal second-trimester maternal serum triple screening markers for adverse pregnancy outcomes. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2014; 49: 749 - 753.
 13. Santolaya-Forgas J, Jessup J, Burd LI, Prins GS, Burton BK. Pregnancy outcome in women with low midtrimester maternal serum unconjugated estriol. *J Reprod Med.* 1996; 41: 87 -90.
 14. Abou-Youssef HS, Kamal MM, Mehaney DA. Triple test screening for Down syndrome: an Egyptian-tailored study. *PLoS One.* 2014; 20 (9): 110370 - 110371.
 15. Nicolaides KH, Spencer K, Aygidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first- trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25: 221 - 226.
 16. Norgaard-Pedersen B, Larsen SO, Arends J, Svenstrup B, Tabor A. Maternal serum markers in screening for Down syndrome. *Clin Genet* 1990; 37: 35 - 43.
 17. MacDonald ML, Wagner RM, Slotnick RN. Sensitivity and specificity of screening for Down syndrome with alpha-fetoprotein, hCG, unconjugated estriol, and maternal age. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 63 - 68.
 18. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45: 16 - 26.
 19. Briceño E, Suárez E, Michelangi C, Feliciangeli D, Ptaiza E, Mendible J. Código de Bioética y Bioseguridad 2002. Ministerio de Ciencia y Tecnología (FONACIT). 2da Edición. Venezuela.
 20. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41: 247 - 261.
 21. Carroll JC, Rideout A, Wilson BJ, Allanson J, Blaine S, Esplen MJ, et al. Maternal age-based prenatal screening for chromosomal disorders: attitudes of women and health care providers toward changes. *Can Fam Phys.* 2013; 59: 39 - 47.
 22. Congote M, Ramírez P, Cubides A, Santacruz D. Validación de aplicabilidad del programa PRISCA, para tamizaje de aneuploidias en la población del centro de especialistas clínica Versalles, Cali, Colombia. *Rev Col Sal L.* 2011; 9: 21 -27.
 23. Kagan K, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34: 14 - 18.
 24. Toal M, Chaddha V, Windrim R, Kingdom J. Ultrasound detection of placental insufficiency in women with elevated second trimester serum alpha-fetoprotein or human chorionic gonadotropin. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008; 30: 198 - 206.
 25. Kosus N, Kosus A, Duran M, Turhan NO. Effect of underlying infertility factors on second trimester serum screening results. *J Reprod Med.* 2014; 59: 76 - 80.
 26. Geyl C, Subtil D, Vaast P, Coulon C, Clouqueur E, Deruelle P, et al. Interpretation of atypical values of maternal serum markers. *J.Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2014; 43: 5 - 11.
 27. Ma Q, Fan J, Wang J, Yang S, Cong Q, Wang R, et al. High levels of chorionic gonadotrophin attenuate insulin sensitivity and promote inflammation in adipocytes. *J Mol Endocrinol.* 2015; 54: 161 - 170.
 28. Tong S, Wallace EM, Rombauts L. Association between low day 16 hCG and miscarriage after proven cardiac activity. *Obstet Gynecol.* 2006; 107: 300 - 304.
 29. Peled Y, Melamed N, Krissi H, Eitan R, Yogev Y, Pardo J. The impact of severe hyperemesis gravidarum on the triple test screening results. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (6): 637 - 638.
 30. Korevaar TI, Steegers EA, Chaker L, Medici M, Jaddoe VW, Visser T, et al. The risk of pre-eclampsia according to high thyroid function in pregnancy differs by hCG concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 5037 - 5043.
 31. Krantz DA, Hallahan TW, Carmichael JB. Screening for Open Neural Tube Defects. *Clin Lab Med.* 2016; 36: 401- 406.
 32. Van Rijn M, Christaens GC, Hagens AM, Visser GH. Maternal serum alpha-fetoprotein in fetal anal atresia and other gastro-intestinal obstructions. *Prenat Diagn.* 1998; 18: 914 - 921.
 33. Sharony R, Dayan D, Kidron D, Manor M, Berkovitz A, Biron-Shental T, et al. Is the ratio of maternal serum to amniotic fluid AFP superior to serum levels as a predictor of pregnancy complications? *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293: 767 - 770.
 34. Blumenfeld YJ, Baer RJ, Druzin ML, El-Sayed YY, Lyell DJ, Faucett AM, et al. Association between maternal

CONDICIONES MATERNO-FETALES ASOCIADAS A LOS CRIBADOS BIOQUÍMICOS POSITIVOS
Y FALSOS POSITIVOS EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DE EMBARAZO.

- characteristics, abnormal serum aneuploidy analytes, and placental abruption. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211: 144 -149.
35. Katz VL, Cefalo RC, McCune BK, Moos MK. Elevated second trimester maternal serum alpha-fetoprotein and cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol.* 1986; 68: 580-581.
36. Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B, Meis PJ, Iams JD, Das A, et al. The preterm prediction study: The value of serum alkaline phosphatase, alfafetoprotein, plasma corticotrophin- releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186: 990 - 996 .
37. Schmidt D, Rose E, Greenberg F. An association between fetal abdominal wall defects and elevated levels of human chorionic gonadotropin in mid-trimester. *Prenat Diagn.* 1993; 13: 9 - 12.
38. Chodirker B, Greenberg C, Giddins N, Dawson A, Evans J, Chuldey A. Low MSAFP levels and Williams syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;72: 448-450.
39. Taché V, Baer RJ, Currier RJ, Li CS, Towner D, Waetjen LE, et al. Population-based biomarker screening and the development of severe preeclampsia in California. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211: 377 - 338.
40. Muller F1, Dreux S, Sault C, Galland A, Puissant H, Couplet G, et al.; ABA Group. Very low alpha-fetoprotein in Down syndrome maternal serum screening. *Prenat Diagn.* 2003; 23: 584 - 587.
41. Soghra K, Zohreh S, Kobra AK, Reza MM. Single measurement of salivary estriol as a predictor of preterm birth. *Pak J Biol Sci.* 2014; 17: 730 - 734.
42. Durković J, Milenković T, Krone N, Parajes S, Mandić B. Low estriol levels in the maternal marker screen as a predictor of X-linked adrenal hypoplasia congenita: case report. *Srp Arh Celok Lek.* 2014; 142: 728 - 731.
43. Cikman MS, Seckin KD, Karsli MF, Baser E, Cikman DI, Cicek MN. The effect of inherited thrombophilia on second trimester combined aneuploidy screening test markers. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 291: 787 - 790.
44. Günter HH, Berger L, Messner U, Niesert S. Geburtshilfe Z. Estriol and human placental lactogen as risk indicators in pregnancies of diabetic and hypertensive patients. *Neonatal.* 1995; 199: 142 - 147.

Viene de pág. 116

VIOLENCIA CONTRA LA MUJER. VIOLENCIA DE PAREJA Y VIOLENCIA SEXUAL CONTRA LA MUJER. DATOS Y CIFRAS

- En los entornos de ingresos bajos, las estrategias destinadas a aumentar la emancipación económica y social de la mujer, como la microfinanciación unida a la formación en igualdad de género y las iniciativas comunitarias dirigidas contra la desigualdad de género o tendentes a mejorar las aptitudes para las relaciones interpersonales, han demostrado una cierta eficacia para reducir la violencia de pareja.
- Las situaciones de conflicto, posconflicto y desplazamiento pueden agravar la violencia, como la violencia por parte de la pareja, y dar lugar a formas adicionales de violencia contra las mujeres.

Organización Mundial de la Salud. Internet. Mortalidad Materna. Nota Descriptiva. Noviembre 2016.

Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs239/es/>