

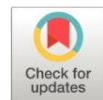


Pruebas de *screening* prenatal para la detección temprana de cromosopatías

Prenatal screening tests for early detection of chromosopathies

- ¹ Adriana Dennise Salazar Sánchez  <https://orcid.org/0000-0002-3401-7041>
Faculta de Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio clínico, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.
asalazar1659@uta.edu.ec
- ² Carlos Fernando Yauli Flores  <https://orcid.org/0000-0001-7429-4361>
Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico, Universidad Técnica de Ambato, Genomyc-Genética y Genómica, Centro Médico y Laboratorio clínico de Especialidades, Gerente, Ambato, Ecuador
cf.yauli@uta.edu.ec



Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 14/05/2023

Revisado: 11/06/2023

Aceptado: 07/07/2023

Publicado: 20/07/2023

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i3.2620>

Cítese:

Salazar Sánchez , A. D., & Yauli Flores, C. F. (2023). Pruebas de screening prenatal para la detección temprana de cromosopatías. *Anatomía Digital*, 6(3), 132-152. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i3.2620>



ANATOMÍA DIGITAL, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>
La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) www.celibro.org.ec

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 International. Copia de la licencia: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Palabras claves:

Anomalías cromosómicas, NIPS, primer trimestre, Segundo trimestre, trisomías.

Keywords:

Chromosomal abnormalities, NIPS, first trimester, second trimester, trisomies.

Resumen

Introducción: las pruebas de screening prenatal del primer y segundo trimestre permiten tamizar anomalías congénitas comunes (trisomía 21, 18 y 13) en embarazadas. **Objetivo:** describir la utilidad de las pruebas de screening prenatal del primer y segundo trimestre para la detección temprana de cromosomopatías. **Metodología:** se realizó una revisión sistemática, descriptiva, no participativa y no observacional utilizando bases de datos y registros científicos. Se siguieron las directrices de PRISMA y el enfoque PICO. Se seleccionaron 10 artículos originales y revisiones relevantes en inglés publicadas en los últimos cinco años. **Resultados:** se analizó 10 artículos originales sobre pruebas de tamizaje de cromosomopatías en el primer y segundo trimestre, incluyendo las pruebas de detección prenatal no invasivas (NIPS). En el primer trimestre, el 57% reportó valores de PAPP-A mayores de 0,5 MoM como normales, mientras que el 25% mostró valores atípicos de β -hCG libre en suero materno ($>1,5$ MoM). En el segundo trimestre, el 25% destacó la eficiencia de combinaciones de marcadores. El 67% de las pruebas de detección prenatal no invasivas se centraron en el tamizaje de trisomías comunes y el 33% en aneuploidías sexuales y otras cromosomopatías. **Conclusión:** el personal de Salud y especialmente el área de Laboratorio clínico se ve involucrado en dar a conocer a las pacientes acerca de las ventajas y desventajas que cada una de las pruebas brinda; además promover el control prenatal desde la concepción. **Área de estudio general:** Medicina. **Área de estudio específica:** Laboratorio Clínico. **Tipo de estudio:** Artículo de revisión bibliográfica.

Abstract

Introduction: prenatal screening tests of the first and second trimesters allow screening for common congenital anomalies (trisomy 21, 18 and 13) in pregnant women. **Objective:** to describe the usefulness of prenatal screening tests in the first and second trimesters for the early detection of chromosomopathies. **Methodology:** a systematic, descriptive, non-participatory, and non-observational review was conducted using scientific databases and records. PRISMA guidelines and the PICO approach were followed. We selected ten original articles and

relevant reviews in English published in the last five years. **Results:** we reviewed ten original articles on chromosomal screening tests in the first and second trimesters, including noninvasive prenatal screening tests (NIPS). In the first trimester, 57% reported PAPP-A values greater than 0.5 MoM as normal, while 25% showed outliers of free β -hCG in maternal serum (>1.5 MoM). In the second quarter, 25% highlighted the efficiency of marker combinations. 67% of non-invasive antenatal screening tests focused on screening for common trisomies and 33% on sexual aneuploidies and other chromosomal diseases. **Conclusion:** the health staff and especially the Clinical Laboratory area participates in informing patients about the advantages and disadvantages that each of the tests provides; and promote prenatal care from conception.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente mueren 240 000 neonatos en los primeros 28 días de vida por trastornos congénitos. Estos trastornos son la segunda causa de mortalidad en niños menores de 28 días y menores de 5 años en las Américas, afectando a aproximadamente 1 de cada 33 bebés en todo el mundo y causando 3,2 millones de discapacidades al año (1).

Entre las anomalías cromosómicas más frecuentes se encuentra la trisomía 21 o Síndrome de Down, que afecta aproximadamente a 1 de cada 700 nacidos vivos. La trisomía 18 o Síndrome de Edward es la segunda trisomía autosómica más común al nacer, con una prevalencia de 1 en 3000 nacidos vivos. La trisomía 13 o Síndrome de Patau tiene una prevalencia al nacer de aproximadamente 1 en 6000 (2).

Las anomalías genéticas pueden ser causadas por diversos factores, entre los que se encuentran los genéticos, infecciosos, nutricionales, ambientales, o la edad materna. Sin embargo, determinar las causas exactas resulta difícil. Por lo tanto, las pruebas de screening prenatal para anomalías cromosómicas están diseñadas para evaluar el riesgo que una paciente embarazada tiene de tener un feto con un trastorno cromosómico. Existen una amplia variedad de pruebas de detección, cada una con sus ventajas y limitaciones relativas (2,3).

En el Laboratorio Clínico se realizan pruebas bioquímicas durante el primer y segundo trimestre de embarazo. Las pruebas del primer trimestre, conocidas como *First Trimester Screening (FTS)*, se llevan a cabo entre la semana 11 y la semana 13 ± 6 días de gestación. Estas pruebas están diseñadas para evaluar el riesgo de desarrollar principalmente trisomía 21, trisomía 18 y, en menor frecuencia, trisomía 13. Las pruebas realizadas durante esta etapa incluyen la determinación de la gonadotropina coriónica humana β libre en suero materno ($f\beta$ -hCG) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A). Además, se utilizan pruebas de imagenología, como la medición del grosor de translucencia nucal fetal (NT) mediante ultrasonido y la observación de la presencia o ausencia del hueso nasal fetal (NB) (4).

Además, se realizan pruebas de segundo trimestre o examen cuádruple/penta, que sirven para evaluar el riesgo de desarrollar trisomías 18 y 21. Estas pruebas se llevan a cabo entre la semana 15 y la semana 22 ± 6 días de gestación. El examen cuádruple/penta está compuesto por la cuantificación de la alfafetoproteína materna (MS- AFP), estriol no conjugado (uE3), inhibina A dimérica (DIA) y hCG hiperglucosilada (4).

En la actualidad, la prueba prenatal no invasiva (NIPT) utiliza procedimientos basados en la tecnología Genética y tiene la ventaja de reducir el riesgo asociado al aborto espontáneo provocado por pruebas de diagnóstico invasivas. Esta prueba se basa en la secuenciación de ADN fetal libre de células (cffDNA), que se obtiene de una muestra de sangre periférica materna sin causar daño al feto (5–8).

Finalmente, se pretende describir la utilidad de las pruebas de screening prenatal de primer y segundo trimestre para la detección temprana de cromosomopatías con el apoyo del Laboratorio Clínico y conocer las etapas específicas del embarazo donde se puede utilizar una variedad de pruebas prenatales.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática, descriptiva, no participativa, no observacional con enfoque en el área del Laboratorio Clínico. La búsqueda de la información se realizó en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Medline y otros registros adicionales siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) y utilizando el enfoque PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*), para establecer la Población de interés: Mujeres embarazadas, Intervención: Pruebas de screening prenatal, Comparación: Comparar la utilidad y efectividad entre las pruebas prenatales convencionales y la prueba no invasiva (NIP), Resultados: Detección temprana de cromosomopatías. Lo cual fue fundamental para plantear la siguiente pregunta de investigación: ¿En qué medida las pruebas de screening prenatal pueden detectar de forma temprana las cromosomopatías?

Además, los términos de búsqueda y operadores booleanos que se utilizaron son: (*screening tests*) AND (*first trimester tests*), (*Trisomy 21*) OR (*Down's Syndrome*), (*prenatal tests*) AND (*Second trimester tests*), (*NIFP*) OR (*Noninvasive prenatal testing*), (*invasive prenatal testing*).

Criterios de selección

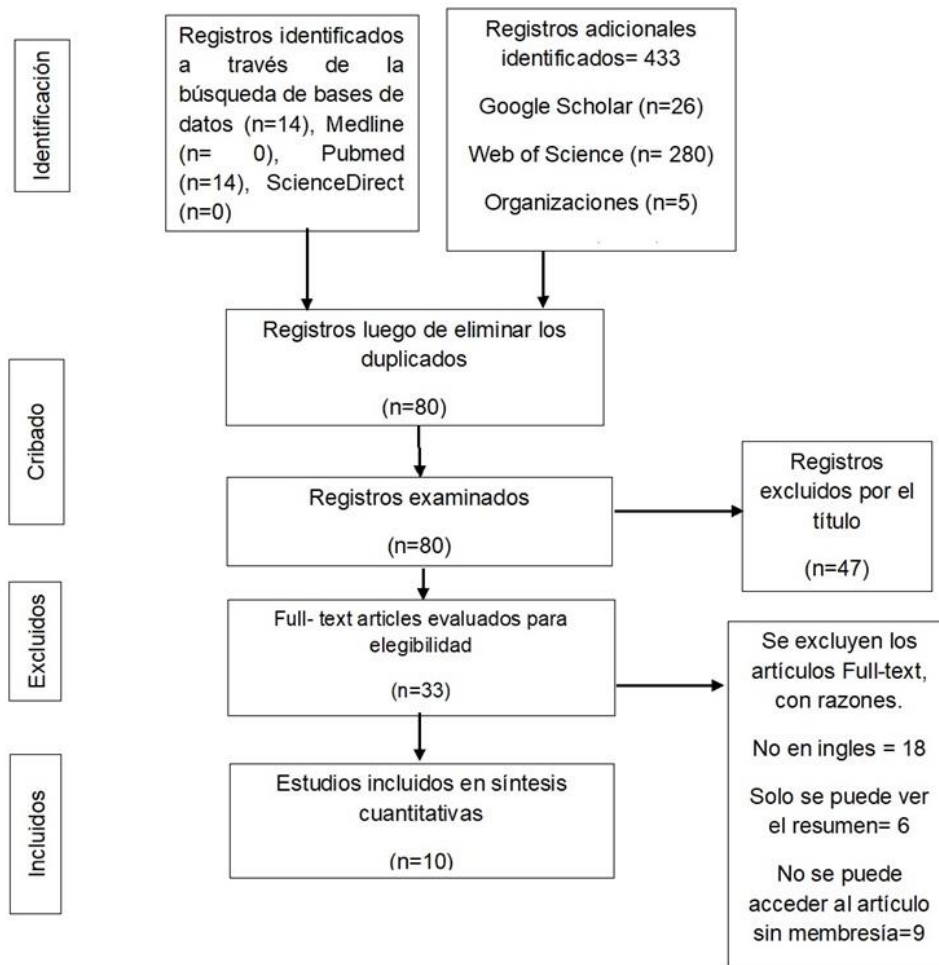
Se utilizó artículos científicos originales, revisiones sistemáticas y reportes de casos clínicos, que se obtuvieron de bases de datos como: *Pub Med*, *Medline*, *ScienceDirect* e información de revistas de alto impacto como: *Nature*, Revista Europea de Obstetricia y Ginecología y Biología Reproductiva y organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos y el Colegio Americano de Genética. También se utilizó otros registros adicionales como *Google Scholar* y *Web of Science*. Además, entre otros criterios de selección que se aplicó en la búsqueda de información relevante en idioma inglés de los últimos cinco años.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión que se tomaron en cuenta para la búsqueda de la información son:

- Los estudios realizados con muestras no humanas.
- Las publicaciones realizadas con más de cinco años atrás.
- Información en español, chino, portugués, mandarín, entre otros.
- Uso de sitios web con inteligencia artificial.
- Capítulos de libros.

Figura 1. Flujoograma PRISMA



Resultados

En la figura 1, se presenta el proceso de búsqueda llevado a cabo para la selección de los artículos científicos. La recopilación de información se realizó de manera sistemática, encontrando un total de 447 artículos. Posteriormente, se excluyeron 367 al eliminar duplicados y aquellos que no cumplían con los criterios de elegibilidad. Después de evaluar el texto completo de los artículos restantes, se excluyeron 33 artículos adicionales por razones tales como: estar escritos en un idioma distinto al inglés, disponer únicamente del resumen y no poder acceder a ciertos artículos debido a la falta de membresía. Finalmente, se incluyeron 10 artículos en el estudio.

Pruebas prenatales de primer trimestre y segundo trimestre

En la tabla 1, se presenta una síntesis de los resultados obtenidos en siete artículos originales relacionados con las pruebas prenatales realizadas durante el primer y segundo

trimestre del embarazo. La muestra objetivo consistió en mujeres gestantes de grupos de alto riesgo, bajo riesgo y un grupo con un aparente estado de salud normal, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. El 80% de los autores sugirieron que las pruebas del primer trimestre se deben realizar entre las 11 y 13 semanas ± 6 días de gestación, mientras que el 20% optó por realizarlas entre las semanas 12 y 14 ± 6 días. En cuanto a los valores de PAPP-A, el 57% de los artículos reportó valores normales mayores de 0,5 MoM, mientras que el 43% obtuvo valores inferiores.

En cuanto al análisis de β -hCG libre en suero materno, el 75% de los casos se encontró dentro del rango, mientras que el 25% presentó valores atípicos mayores a 1,5 MoM. En la prueba de translucencia nuchal (NT), el 83% de los casos presentó valores normales, mientras que el 17% mostró valores atípicos.

Por otro lado, las pruebas de segundo trimestre se realizaron en promedio entre las 15 y 26 semanas ± 6 días. Se observó que el 75% de los artículos reportaron niveles disminuidos de alfa feto proteína (AFP), mientras que solo el 25% de los artículos incluyó la determinación de estriol no conjugado (uE3). Además, el otro 25% de los estudios se centraron en el análisis de la prueba triple que mide las concentraciones séricas de hCG, AFP y uE3 y la prueba cuádruple que mide hCG, AFP, DIA y uE3, adicionalmente la prueba cuádruple más sonograma genético.

Pruebas no invasivas

En la Tabla N°2, se presentan los resultados más relevantes obtenidos en tres estudios diferentes sobre pruebas no invasivas (NIPS). El 75% de las mujeres embarazadas que participaron en los estudios se clasificaron como de alto riesgo para anomalías cromosómicas, mientras que el 25% fueron consideradas de bajo riesgo. La edad de las gestantes varió entre 32 y 45 años. En un 67% de las investigaciones se realizó un análisis del valor predictivo positivo, la tasa de detección y sensibilidad para la detección de las trisomías más comunes, mientras que el 33% de los estudios se enfocaron en la sensibilidad de las NIPS para detectar aneuploidías sexuales y otros tipos de cromosomopatías.

Tabla 1. Pruebas de detección prenatal del primer y segundo trimestre

Autor/Año de publicación	Tipo de estudio	Edad gestacional	Muestra	Método	Resultados
Ziolkowska et al. 2019 ⁽⁹⁾	Original, Prospectivo	11a13 semanas+6 días	251 mujeres embarazadas de 18 a 46 años.	Ensayo inmunofluorométrico Ecografía	Grupo I: Cariotipo normal β-hCG libre=1.97 MoM PAPP-A = 0.69 ± 0.45 MoM NT=2.2 mm ± 0.93 MoM Grupo II: Alto riesgo para T21 β-hCG libre = 2.89 MoM PAPP-A =0.53 ± 0.28 MoM NT= 3.9 mm ± 1.89 Valor de corte para β-hCG libre = 2.17 MoM Valor de corte para PAPP-A=0.46 MoM
Harfsheno et al. 2023 ⁽¹⁰⁾	Original, Transversal	11a13 semanas+6 días 12 a14 semanas	2 100 mujeres embarazadas >35 y ≤ 35 años de alto y bajo riesgo	Ensayo automatizado de inmunofluorescencia de resolución temporal Ultrasonido	Grupo alto riesgo para T13: βhCG libre= 0.42 MoM PAAP-A=0.31MoM Grupo de bajo riesgo para T13: βhCG libre= 1.02 MoM PAAP-A= 1.22MoM NT= 5.96 mmMoM grupo de alto riesgo para T13 NT= 1.61 mm MoM grupo de bajo riesgo para T13

Tabla 1. Pruebas de detección prenatal del primer y segundo trimestre (continuación)

Autor/Año de publicación	Tipo de estudio	Edad gestacional	Muestra	Método	Resultados
Prodan et al. 2022 ⁽¹¹⁾	Original, Retrospectivo	11 a13 semanas	2 418 mujeres embarazadas de 34 ± 39 años. De las cuales 2 255 son embarazos euploides y 163 casos de trisomía 21	No especifica	Grupo euploide: β -hCG libre =1.05 MoM PAPP-A =1.01MoM NT=1.8 mm Grupo aneuploide: β -hCG libre = 2.30 MoM PAPP-A=0.59 MoM NT=2.9mm
Chen, Ning et al. 2022 ⁽¹²⁾	Original, Reporte de caso clínico	12 semanas +2 días 16 a 21 semanas+2 días	Una paciente embarazada de 29 años de bajo riesgo	Pruebas combinadas Pruebas bioquímicas Ultrasonido	PAPP-A =0.31 MoM β -hCG libre=4.21 ng/mL (0.07 MoM) NT= 2,60 mm (1.95 MoM) AFP= 3.52 MoM β -hCG libre= 0.11 MoM Presenta características estructurales para T18: Cabeza de fresa, múltiples quistes bilaterales del plexo coroideo, labio y paladar hendido y comunicación auriculoventricular.

Tabla 1. Pruebas de detección prenatal del primer y segundo trimestre (continuación)

Autor/Año de publicación	Tipo de estudio	Edad gestacional	Muestra	Método	Resultados
Ozdemir et al. 2022 ⁽¹³⁾	Original, Retrospectivo	11 a 13 semanas+6 días 15 a 20 semanas	250 mujeres embarazadas de 29 a 34 años 103 embarazadas	Pruebas bioquímicas combinadas Ensayo completamente automatizado Inmunoensayo estándar	PAPP-A =1.07 MoM β-hCG libre= 1.08 MoM AFP=0.93MoM uE3=0.89 MoM
Chen, Chen et al. 2022 ⁽¹⁴⁾	Original, Retrospectivo	15 a 20 semanas+6 días	731 922 mujeres embarazadas de 28 a 41 años	ELISA de un solo paso con doble anticuerpo DELFLIA	AFP: Control=1.01 MoM GrupoT21=0.87 MoM GrupoT18= 0.53 MoM β-hCG libre Control= 0.98 MoM , β-hCG libreT21= 2.34 MoM β-hCG libre T18= 0.16 MoM AFPL2: Control=0.83 MoM GrupoT21=1.48 MoM GrupoT18=1.46 MoM AFPL3: Control= 0.85MoM GrupoT21=1,73 MoM GrupoT18=1.66 MoM
Sablok et al. 2021 ⁽¹⁵⁾	Original, Retrospectivo	16 a 22 semanas	3 175 embarazos únicos de alto riesgo	Sonograma genético y múltiples pruebas bioquímicas	Prueba triple: OAPR= 1:40.2 Prueba cuádruple: OAPR=1:30.1 Prueba cuádruple +sonograma genético: OAPR=1:6

T21: trisomía 21, T18: trisomía 18, T13: trisomía 13, MoM: múltiplos de la mediana, PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo, fβhCG: gonadotropina coriónica humana β libre, AFP: alfafetoproteína, uE3: estriol no conjugado, NT: translucencia nucal fetal, ELISA: ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas, DELFIA: Perkin-Elmer, Wallac; OARP: probabilidades de verse afectado dado un riesgo positivo.

Tabla 2. Pruebas de detección prenatal no invasivas

Autor/Año de publicación	Tipo de estudio	Edad gestacional	Muestra	Método	Resultados
Gou et al. 2021 ⁽¹⁶⁾	Original, Retrospectivo	12 a 23 semanas	20 439 mujeres embarazadas	Kit de aislamiento de ácido nucleico Secuenciación de semiconductores PCR	VPP = 23.1 %.
Walter et al. 2022 ⁽¹⁷⁾	Original, Retrospectivo	10 a 13 semanas+6 días	2 168 mujeres embarazadas de 32 ± 38 años		Grupo I: Bajo riesgo e intermedio VP para T21= 4 para VP para T18= 3 VP para Trisomía 21 y monosomía X =1
Zhang et al. 2022 ⁽⁷⁾	Original, Prospectivo	12 a 26 semanas +6 días	68 763 mujeres embarazadas de alto riesgo de 18 ± 45 años	Kit de ácido nucleico circulante Kit de extracción de ADN	Grupo bajo riesgo: Tasa de detección: 91.30% Especificidad:99.82 VPP:32.81% Grupo alto riesgo: Tasa de detección: 99.16% Especificidad: 99.81 % VPP: 31.81%

PCR: reacción en cadena de la polimerasa, VPP: valor predictivo positivo, ADN: ácido desoxirribonucleico, NIPT: pruebas prenatales no invasivas, VP: valor positivo

Discusión

En los últimos años, ha habido un auge de las pruebas prenatales debido a las altas tasas de niños que nacen con defectos congénitos graves y son una de las causas de la mortalidad infantil. Se estima que alrededor de 8 millones de niños nacen cada año en todo el mundo con defectos congénitos graves, y 3 millones mueren antes de cumplir los

5 años. En América Latina, las anomalías congénitas son responsables del 20 % de las muertes neonatales en los primeros 28 días de vida (18). Por lo tanto, la necesidad de contar con pruebas de laboratorio e imagenología para detectar las anomalías cromosómicas ha dado lugar al desarrollo de múltiples pruebas prenatales que son de suma importancia en el Área de la Salud.

En los años 60 las pruebas prenatales para detectar aneuploidías se basaban principalmente en la edad materna avanzada (19). Sin embargo; actualmente se conoce que este criterio no es un factor de riesgo adecuado para la detección de otras aneuploidías, como las anomalías en los cromosomas sexuales, las triploidías, etc. (5,12). Posteriormente se fueron implementando otras pruebas de Laboratorio Clínico e Imagen. A partir de la década de 1990, se empezó a utilizar marcadores séricos maternos en el primer trimestre de embarazo para medir las concentraciones de gonadotropina coriónica humana beta libre (β -hCG) y la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) en el suero materno (9).

Estos marcadores serológicos se combinaron con la prueba de translucencia nucal fetal (NT) y dieron lugar a las pruebas triples y cuádruples. Varios estudios han demostrado que estas pruebas tienen una alta tasa de detección, alrededor del 80% al 90% para trisomía 21 en el primer trimestre del embarazo, con alrededor del 5 % de falsos positivos (9,13).

De acuerdo con las recomendaciones de la Fundación de Medicina Fetal, las pruebas del primer trimestre se sugiere realizarlas entre las 11 y 13 semanas \pm 6 días de gestación, aunque algunos investigadores Chen, Ning et al. (12) y Harfsheno et al. (10), han utilizado un rango de 11 a 14 semanas en promedio para sus estudios (14,20).

En el laboratorio clínico, se analizan marcadores bioquímicos como la gonadotropina humana coriónica beta β -hCG y la PAPP-A en el primer trimestre del embarazo. La β -hCG es una de las primeras moléculas que secreta el embrión y se puede detectar a partir de los 10 días luego de la implantación, no obstante, el nivel más alto de concentración alcanza desde la semana 10 a la 11. A partir de la semana 12, los niveles de beta β -hCG se equilibran y alcanzan concentraciones de 1 MoM en embarazos euploides (21,22). La PAAP-A es una proteasa que se secreta en la placenta específicamente en las células del sincitiotrofoblasto, luego se transporta a la circulación sanguínea materna y la concentración incrementa a medida que transcurre el tiempo de embarazo (13).

En el área de la Imagenología, los marcadores ultrasonográficos desempeñan un papel fundamental en la detección de anomalías cromosómicas. Entre ellos, la translucencia nucal fetal (NT) es el más importante. Consiste en un espacio de líquido presente en la parte dorsal del cuello fetal, cuyo tamaño es de 3.0 mm, 3.5 mm o mayor al percentil 99 para la longitud cráneo-rabadilla se correlaciona con aneuploidías fetales, como las

trisomías, así como con malformaciones estructurales, como las anomalías cardíacas (2,23,24).

En base a estas consideraciones, en un estudio prospectivo se analizó los marcadores bioquímicos en 251 mujeres embarazadas con un mayor riesgo de trisomía 21. El procedimiento se llevó a cabo entre la semana 11 y la semana 13 ± 6 días de gestación. Los resultados determinaron que un valor de PAPP-A por debajo del umbral aumenta la sensibilidad del marcador y la probabilidad de trisomía 21; mientras que un valor de β -hCG por encima del umbral, como se observa en la tabla 1, incrementa las posibilidades de detección de aneuploidías. Además, se demostró que no todos los casos con trisomía 21 presentan un aumento de la translucencia nucal fetal (NT). Por lo tanto, el autor afirma que las pruebas serológicas no deben realizarse de forma independiente de las pruebas de ultrasonografía en el primer trimestre de embarazo (9).

Sin embargo Harfsheno et al. (10) y Ozdemir et al. (13), respaldan la asociación de valores bajos de PAPP-A y β -hCG libre con un bajo peso al nacer, muerte fetal, parto prematuro y el riesgo de trisomías, entre otros. Por su parte Harfsheno et al. (10) afirmaron en su investigación que no existe una relación significativa entre los marcadores serológicos y las pruebas de translucencia nucal fetal (NT) durante el primer trimestre de embarazo.

Con respecto a las pruebas de segundo trimestre, el cribado se basa en la determinación de la concentración de alfafetoproteína (AFP). La alfafetoproteína es una glicoproteína albuminoide que se produce en el saco vitelino, el hígado fetal y el sistema digestivo del feto. Se sintetiza en el hígado fetal y sus niveles aumentan hasta la semana 20, alcanzando su concentración máxima en la semana 28. Posteriormente, se estabiliza y se mantiene constante hasta la semana 32. El feto excreta la alfafetoproteína en forma de orina en el líquido amniótico, y luego se transporta al suero materno mediante un proceso de difusión (25).

En un estudio retrospectivo realizado por Chen, Chen et al. (14), se incluyeron 731 922 mujeres embarazadas para analizar la combinación de AFP y sus variantes electroforéticas AFP-L2 y AFP-L3, junto con la prueba de β -hCG libre como marcadores serológicos en el segundo trimestre de embarazo. Los resultados mostraron que AFP-L2 y AFP-L3 tenían valores de umbral óptimos más altos para la detección de trisomía 21 y 18. Sin embargo, AFP-L3 demostró tener una mayor sensibilidad y especificidad para las trisomías. Se observó que los valores de AFP en mujeres embarazadas con trisomía 21 y 18 eran más bajos en comparación con el grupo control, lo que indica una falta de efectividad en la detección de trisomías. Además, se encontraron concentraciones elevadas de β -hCG libre en los casos de trisomía 21 en comparación con el grupo control, mientras que las concentraciones se redujeron en mujeres embarazadas con trisomía 18. Por lo tanto, la combinación de β -hCG libre con las variantes AFP-L2 y AFP-L3 puede mejorar la detección (tabla 1).

En un informe de caso clínico presentado por Chen, Ning et al. (12), se estudió a una mujer embarazada aparentemente sana, pero con un antecedente de un aborto médico hace un año atrás. Las pruebas del primer trimestre se realizaron en la semana 12 ± 2 días, y los resultados de los marcadores bioquímicos y la ultrasonografía fueron normales. Sin embargo, en el cribado combinado del segundo trimestre realizado en la semana 16, se encontró una concentración elevada de alfafetoproteína. Esto podría indicar defectos en el tubo neural del feto, como anencefalia o espina bífida (23).

Posteriormente, en la semana 21 de gestación se realizó una ecografía y se observaron características morfológicas asociadas a aneuploidías, como se describe en la Cuadro 1. Debido a esto, la paciente se sometió a un procedimiento invasivo llamado amniocentesis que confirmó la presencia de trisomía 18 en el feto. Según las directrices de ACOG para la detección de anomalías cromosómicas en el feto, se recomienda realizar una ecografía en el segundo trimestre a todas las pacientes para evaluar posibles defectos estructurales fetales, ya que estos pueden ocurrir con o sin aneuploidía fetal. Idealmente, esta ecografía debe llevarse a cabo entre las semanas 18 y 22 de gestación (2).

En relación con las pruebas cuádruples, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos establece que deben realizarse entre la semana 15 y la 22 ± 6 días, aunque este rango puede variar en cada laboratorio clínico. Estas pruebas consisten en el análisis de las concentraciones gonadotropina coriónica humana (hCG), alfafetoproteína (AFP), inhibina dimérica A (DIA) y estriol no conjugado (uE3), junto con la asociación de los factores maternos como la edad, el peso, la raza y la presencia de diabetes pregestacional para calcular un riesgo estimado basado en estas características. El objetivo es evaluar el riesgo de trisomía 21. Las pruebas cuádruples no requieren de una ecografía y tienen una tasa de detección del 80% y una tasa de falsos positivos del 5% (2).

En un estudio retrospectivo realizado por Sablok et al. (15), se incluyeron 3 175 mujeres embarazadas para analizar las probabilidades de afección fetal por Síndrome de Down, mediante el uso de las pruebas triple, cuádruple y cuádruple en combinación con ecografía en el segundo trimestre. Los resultados mostraron que la prueba cuádruple tenía una precisión del 82,1%. Sin embargo, la combinación de la prueba cuádruple con la ecografía obtuvo una mayor precisión del 90.6% y una mayor probabilidad de riesgo positivo (OAPR) en comparación con las demás pruebas, como se muestra en la tabla 1. Por lo tanto, esta combinación puede reducir la necesidad de realizar procedimientos invasivos.

Con los avances tecnológicos en el campo de la Genética, en el 2011 se introdujeron las pruebas de detección no invasivas (NIPS). Estas pruebas se basan en la secuenciación del genoma completo del ADN fetal libre de células que circula en el plasma materno. Generalmente, se centran en la detección de trisomías autosómicas comunes, como la trisomía 21, trisomía 18 y trisomía 13. Sin embargo, también tienen la capacidad de

detectar aneuploidías en los cromosomas sexuales, como el Síndrome de Turner (45, X), el Síndrome de Klinefelter, el Síndrome Triple X y el Síndrome 47, XYY (7).

En los últimos años, se han realizado estudios de validez clínica enfocados en las pruebas de detección prenatal no invasivas (NIPS), demostrando su efectividad en la detección de trisomías en comparación con las pruebas convencionales. Una de las ventajas de las NIPS es que se pueden realizar a partir de las 8 a 10 semanas de gestación, lo cual reduce la necesidad de someterse a procedimientos invasivos para el diagnóstico (11, 26). Entre las limitantes de estas pruebas se encuentran los altos costos y las tasas de detección de falsos positivos y falsos negativos (7,26,27).

En un estudio prospectivo acerca de las pruebas no invasivas NIPS, se incluyeron 68 763 mujeres embarazadas divididas en grupos de alto y bajo riesgo para anomalías cromosómicas. Los procedimientos se realizaron entre las 13 y 19 semanas ± 6 días de gestación, y los resultados demostraron que las NIPS tienen una mayor tasa de detección, valor predictivo positivo y sensibilidad en los grupos de alto riesgo, como se observa en la tabla 2. Sin embargo, también se evidenciaron casos con resultados falsos positivos y falsos negativos en ambos grupos, lo cual representa una limitación para esta prueba (7). Estas discrepancias pueden deberse a diferentes causas, como los fallos en la toma de muestra, fallos experimentales, fallos en el sistema bioinformático y la influencia del peso materno (28). Según White et al. por cada kg de aumento en el peso materno hay una disminución del 1,2 % en las probabilidades de tener obtener un buen resultado (29). Además Gou et al. (16) y Walter et al. (17), sugieren la implementación de NIPS con un enfoque de detección contingente en cribado de primer trimestre junto con la ultrasonografía e informar a las pacientes acerca de las limitaciones de NIPS.

En un nuevo análisis clínico sobre la implementación nacional de las NIPS en el programa de detección holandés denominado TRIDENT-2, se incluyeron 149318 mujeres embarazadas y se determinó la solidez y confiabilidad de las pruebas de detección prenatal no invasivas del genoma completo (GW-NIPS) para la detección de las trisomías más comunes. Además, se demostró la capacidad de detectar otro tipo de anomalías congénitas diferentes a las trisomías comunes, como las trisomías autosómicas raras y las aberraciones cromosómicas estructurales (30).

Conclusiones

- Las pruebas prenatales deben estar disponibles para todas las mujeres embarazadas, independientemente de su edad y los factores de riesgo subyacentes. Es importante tener en cuenta que las pruebas son de detección por lo cual, evalúan el riesgo que tiene un feto de tener algún tipo de anomalía congénita. Además, un resultado normal en las pruebas serológicas y de ultrasonografía en el primer trimestre no garantiza completamente un feto

sano, por lo tanto, es fundamental continuar con las pruebas prenatales hasta el segundo trimestre para una mejor detección.

- Varios estudios han demostrado que las pruebas de detección prenatales no invasivas tienen un impacto positivo en la población gestante, ya que puede reducir el uso de procedimientos invasivos. Además, las NIPS pueden brindar información genética de otros tipos de anomalías genéticas aún no estudiadas a profundidad. Sin embargo, dentro sus limitaciones esta prueba puede generar resultados erróneos que pueden llevar a tomar decisiones erróneas. Un resultado positivo significa que el feto tiene mayor riesgo de presentar una anomalía congénita, pero no significa que el feto tenga algún tipo de anomalía congénita. La precisión y desempeño aún no han sido evaluadas en todos los países por lo cual aún no han sido autorizadas.
- El personal de Salud y especialmente el área de Laboratorio clínico se ve involucrado en dar a conocer a las pacientes acerca de las ventajas y desventajas que cada una de las pruebas brinda; además promover el control prenatal desde la concepción.

Conflicto de intereses

Los autores afirman no tener conflicto de intereses.

Declaración de contribución de los autores

La conceptualización del diseño, adquisición de los datos, el análisis e interpretación de los datos, la redacción del trabajo, la revisión crítica y la aprobación final de la versión a ser publicada, fue responsabilidad de los dos autores.

Referencias Bibliográficas

1. Pan American Health Organization. PAHO/WHO | Congenital anomalies are the second-leading cause of death in children under 5 in the Americas [Internet]. 2015 [cited 2023 May 29]. Available from: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10487:2015-anomalias-congenitas-segunda-causa-muerte-ninos-menores-5-anos-americas&Itemid=0&lang=en#gsc.tab=0
2. The American College of Obstetrician sand Gynecologists and Gynecologists. ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities [Internet]. 2020. Available from: <http://journals.lww.com/greenjournal>

3. World Health Organization. Congenital disorders [Internet]. 2023 [cited 2023 May 29]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>
4. Krstić N, Običan SG. Current landscape of prenatal genetic screening and testing [Internet]. Vol. 112, Birth Defects Research. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [cited 2023 May 21]. p. 321–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31633301/>
5. Carbone L, Cariati F, Sarno L, Conforti A, Bagnulo F, Strina I, et al. Non-Invasive Prenatal Testing: Current Perspectives and Future Challenges. 2020 [cited 2023 May 21]; Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/1/15>
6. Samura O. Update on noninvasive prenatal testing: A review based on current worldwide research. Journal of Obstetrics and Gynecology Research [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 May 21];46(8):1246–54. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jog.14268>
7. Zhang Y, Xu H, Zhang W, Liu K. Non-invasive prenatal testing for the detection of trisomy 13, 18, and 21 and sex chromosome aneuploidies in 68,763 cases. Front Genet [Internet]. 2022 Sep 15 [cited 2023 May 23];13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9522523/>
8. Scharf A. First trimester screening with biochemical markers and ultrasound in relation to non-invasive prenatal testing (NIPT). J Perinat Med [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 May 29];49(8):990–7. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2021-0243/html>
9. Ziolkowska K, Dydowicz P, Sobkowski M, Tobola-Wrobel K, Wysocka E, Pietryga M. The clinical usefulness of biochemical (free β -hCG, PAPP-A) and ultrasound (nuchal translucency) parameters in prenatal screening of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy. Ginekol Pol [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 May 27];90(3):161–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30950006/>
10. Harfsheno M, Barati M, Roohandeh A. First Trimester Screening Tests Pregnancy and Trisomy 13 Syndrome, Sex Chromosome Aneuploidy in Iran: A Cross-Sectional Study. Int J Fertil Steril [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 May 27];17(1):34–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9807894/>

11. Prodan NC, Wiechers C, Geipel A, Walter A, Siegmann HJ, Kozłowski P, et al. Universal Cell Free DNA or Contingent Screening for Trisomy 21: Does It Make a Difference? A Comparative Study with Real Data. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 May 27];49(3):85–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35339997/>
12. Chen Y, Ning W, Chen Y, Huai L, Huang A. Ultrasound findings in prenatal diagnosis of trisomy 18 associated with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein Case report. 2022 [cited 2023 May 27]; Available from: https://journals.lww.com/md-cases/_layouts/15/oaks.journals/downloadpdf.aspx?an=02200519-202210000-00003
13. Ozdemir S, Sahin O, Acar Z, Demir GZ, Ermin E, Aydin A. Prediction of Pregnancy Complications with Maternal Biochemical Markers Used in Down Syndrome Screening. *Cureus* [Internet]. 2022 Mar 13 [cited 2023 May 27]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9003626/>
14. Chen Y, Chen Y, Ning W, Zhang W, Li L, Wang X, et al. Diagnostic value of maternal alpha-fetoprotein variants in second-trimester biochemical screening for trisomy 21 and 18. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 May 27];12(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9365830/>
15. Sablok A, Sharma A, Ahmed C, Kaul A. Performance of second-trimester maternal biochemistry screening (quadruple test vs. triple test) for trisomy 21: An Indian experience. *Indian Journal of Medical Research* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 May 29];154(5):716–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9210531/>
16. Gou L, Suo F, Wang Y, Wang N, Wu Q, Hu S, et al. Clinical value for the detection of fetal chromosomal deletions/duplications by noninvasive prenatal testing in clinical practice. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 May 27];9(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8222853/>
17. Walter A, Simonini C, Gembruch U, Flöck A, Strizek B, Geipel A. First Trimester Screening - Current Status and Future Prospects After Introduction of Non-invasive Prenatal Testing (NIPT) at a Tertiary Referral Center. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2022 Sep 30 [cited 2023 May 23];82(10):1068–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9525146/>

18. Naciones Unidas. Los defectos congénitos causan hasta un 21% de las muertes de menores de 5 años en América Latina | Noticias ONU [Internet]. 2020 [cited 2023 May 30]. Available from: <https://news.un.org/es/story/2020/03/1470491>
19. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 May 24];6(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0143-7>
20. The Fetal Medicine Foundation. The Fetal Medicine Foundation [Internet]. [cited 2023 May 24]. Available from: <https://fetalmedicine.org/research/assess/trisomies>
21. D’hauterive SP, Close R, Grیدهlet V, Mawet M, Nisolle M, Geenen V. Human Chorionic Gonadotropin and Early Embryogenesis: Review [Internet]. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022 [cited 2023 May 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35163303/>
22. Markova D, Kagan O, Hoopmann M, Abele H, Coughlan C, Abecia E, et al. Impact of preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A) on first trimester biochemical markers—PAPP-A (placenta-associated plasma protein) and free β -hCG (human chorionic gonadotropin). *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 21];35(25):6097–103. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2021.1906857?journalCode=ijmf20>
23. Yoshizato T, Kozuma Y, Horinouchi T, Shinagawa T, Yokomine M, Ushijima K. Diagnosis of Fetal Abnormalities during the First Trimester. *Kurume Med J* [Internet]. 2019 Jun 30 [cited 2023 May 24];66(2):MS662002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34135197/>
24. Kagan KO, Sonek J, Kozłowski P. Antenatal screening for chromosomal abnormalities [Internet]. Vol. 305, *Archives of Gynecology and Obstetrics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022 [cited 2023 May 27]. p. 825–35. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-022-06477-5>
25. Aboughalia H, Bastawrous S, Revzin M V., Delaney SS, Katz DS, Moshiri M. Imaging findings in association with altered maternal alpha-fetoprotein levels during pregnancy [Internet]. Vol. 45, *Abdominal Radiology*. Springer; 2020 [cited 2023 May 24]. p. 3239–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32221672/>

26. Dungan JS, Klugman S, Darilek S, Malinowski J, Akkari YMN, Monaghan KG, et al. Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Jun 21];25(2). Available from: [https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(22\)01004-8/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(22)01004-8/fulltext)
27. Soukxaphone B, Lindsay C, Langlois S, Little J, Rousseau F, Reinharz D. Non-invasive prenatal testing for the prenatal screening of sex chromosome aneuploidies: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies [Internet]. Vol. 9, *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. John Wiley and Sons Inc; 2021 [cited 2023 May 27]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mgg3.1654>
28. Lin Y, Liang D, Li H, Luo CY, Hu P, Xu ZF, et al. Two factors affecting the success rate of the second non-invasive prenatal screening after initial no-call result: experience from a single tertiary center in China. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2021 Jun 20 [cited 2023 May 27];134(12):1416–21. Available from: https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2021/06200/Two_factors_affecting_the_success_rate_of_the.7.aspx
29. White K, Wang Y, Kunz LH, Schmid M. Factors associated with obtaining results on repeat cell-free DNA testing in samples redrawn due to insufficient fetal fraction. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 May 29];33(23):4010–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2019.1594190>
30. Van Prooyen Schuurman L, Sistermans EA, Van Opstal D, Henneman L, Bekker MN, Bax CJ, et al. Clinical impact of additional findings detected by genome-wide non-invasive prenatal testing: Follow-up results of the TRIDENT-2 study. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2022 Jun 2 [cited 2023 May 29];109(6):1140–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9247828/>

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



Indexaciones

