



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Detección de cromosopatías entre las
semanas 11 a 14 de gestación:
Revisión sistemática de la literatura.**

**Detección of chromosomal diseases
between weeks 11-14 of gestation:
A systematic review of the literatura.**

Alumno:

Gonzalo Andrés Peñalba
gonzalo.penalba@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Miguel Huespe
miguel.huespe@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Detección de cromosopatías entre las semanas 11 a 14 de gestación: Revisión sistemática de la literatura.

Detección of chromosomal diseases between weeks 11-14 of gestation: A systematic review of the literatura

Autores: Peñalba G, Huespe M.

Resumen

Introducción: El screening fetal ha tenido importantes avances en los últimos años. El mismo permite la detección de anomalías o enfermedades en el feto previo a su nacimiento. El diagnóstico prenatal busca conocer defectos congénitos, lo cual según la Organización Mundial de la Salud incluye anomalías de desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presentes al nacer, o expresarse en el niño durante su desarrollo. Los estudios cromosómicos presentes entre la semana 11 a 14 de gestación permite la detección de alteraciones genéticas en las trisomías 13, 18 y 21. La trisomía 21 o Síndrome de Down ha sido el objeto prioritario por ser la aneuploidía más frecuente en nacidos. **Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura. **Resultados:** Se identificaron 5585 artículos, quedando 11 artículos cumpliendo con los parámetros requeridos para ser incluidos en la revisión. **Conclusión:** El aumento de la traslucidez nucal puede identificar al 76,8% de los fetos con trisomía 21. El screening fetal es un procedimiento seguro y de efectividad significativa con una escasa tasa de complicaciones. Los métodos invasivos como la amniocentesis se vinculan con una pérdida fetal del 0,5 al 1% en gestaciones únicas y del 3 al 3,5% en embarazos múltiples.

Palabras Clave: Aneuploidía cromosomal; Pruebas genéticas; ADN fetal libre; Diagnóstico prenatal; Ecografía prenatal.

Abstract

Background: Fetal screening has made important advances in recent years. It allows the detection of abnormalities or diseases in the fetus prior to its birth. Prenatal diagnosis seeks to know congenital defects, which according to the World Health Organization includes abnormalities of morphological, structural, functional or molecular development present at birth, or expressed in the child during its development. Chromosomal studies present between weeks 11 and 14 of gestation allow the detection of genetic alterations in trisomies 13, 18 and 21. Trisomy 21 or Down syndrome has been the priority object because it is the most frequent aneuploidy in newborns. **Material and methods:** A systematic review of the literature was carried out. **Results:** 5585 articles were identified, leaving 11 articles meeting the parameters required to be included in the review. **Conclusion:** Increased nuchal translucency can identify 76.8% of fetuses with trisomy 21. Fetal screening is a safe and highly effective procedure with a low rate of complications. Invasive methods such as amniocentesis are associated with a fetal loss of 0.5 to 1% in single gestations and 3 to 3.5% in multiple pregnancies.

Keywords: Chromosomal aneuploidy; Genetic Testing; Cell free fetal DNA; Prenatal screening; Prenatal ultrasound.

INTRODUCCIÓN

Las cromosopatías son enfermedades producidas por alteraciones cromosomales. Se clasifican en alteraciones del número, como las aneuploidías; y de la estructura cromosomal, como deleciones o translocaciones. Hay una amplia evidencia que la detección eficaz de anomalías cromosómicas se lleva a cabo durante el primer trimestre de embarazo, principalmente entre las semanas 11 a 14 de gestación. Las anomalías cromosómicas se encuentran en un tercio de los fetos, y en el 75% de estos casos corresponden a las trisomías 13 (Sme de Patau), 18 (Sme de Edwards) y 21 (Sme de Down), siendo este último el más prevalente. (1)

Hay métodos de detección invasivos y no invasivos que nos van a permitir prever algún tipo de cromosopatía.

En cuanto a las pruebas invasivas, como la biopsia de vellosidades coriales o la amniocentesis estas presentan una baja tasa de complicaciones, aunque permiten un diagnóstico fiable.

Las pruebas prenatales no invasivas no suponen ningún riesgo ni para la madre ni con el feto, permiten predecir con mayor sensibilidad y con presencia de menos falsos positivos, sin embargo, presentan en contra sus elevados costos. (2)

El objetivo de este estudio es analizar los resultados de efectividad de los estudios invasivos y los no invasivos. Se buscará evaluar estadísticamente los métodos de detección como así también su grado de efectividad diagnóstica. También responder el por qué es tan importante adaptarse a los nuevos métodos de detección, informando los efectos adversos de la detección invasiva tanto para la madre como para el feto.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio se basa en una revisión sistemática a partir de artículos publicados en PubMed, Cochrane Library, Scielo, Medline Plus, Researchgate utilizando términos Mesh, con el propósito de evaluar la importancia de la detección temprana de cromosopatías entre las semanas 11 a 14 de gestación. (Figura 1)

Como criterios de inclusión se tomaron: diseños de estudio descriptivos, analíticos observacionales. Poniendo mayor énfasis en las revisiones sistemáticas, ya que estos estudios incluyen menor cantidad de errores. Se utilizaron artículos que contengan la idea de embarazos únicos o múltiples, embarazadas cursando de la semana 11 a la 14 de gestación, técnicas de detección de enfermedades cromosomales y efectos adversos de los distintos métodos diagnósticos.

Como criterios de exclusión se desestimaron cartas al editor, estudios piloto, artículos que abarquen embarazadas cursando otras semanas de la gestación.

Como primera búsqueda se utilizaron los términos “chromosomal aneuploidy” y “prenatal screening”. Estos fueron asociados a partir del termino booleano “and”. Se obtuvieron 3992 artículos, de los cuales quedaron 28 artículos seleccionados luego de aplicarse el filtro “systematic reviews” y el filtro de años 1996-2021.

Luego se asociaron los términos “genetic testing” y “prenatal ultrasound”, utilizando “and” como operador booleano. Se obtuvieron 1452 artículos, de los cuales luego de aplicar el filtro “systematic reviews” y el filtro de años 1996-2021 quedaron 16 artículos.

En el caso de la asociación de los términos “genetic testing”, “prenatal ultrasound” y “cell free fetal dna” se obtuvieron 141 resultados y no se aplicaron filtros.

Se analizaron las variables conceptualizándolas según los términos DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud), que fueron clasificadas en cuantitativas, cualitativas y medidas según la escala correspondiente.

Variable 1: Cuantitativa

Edad en años de la paciente. Esto permitirá ver en qué rango etario son más frecuentes las cromosopatías, según la edad de la paciente embarazada.

Variable 2: Cualitativa

Raza. Esta variable permite interpretar si la raza de la persona embarazada repercute o no en la presencia de cromosopatías.

Variable 3: Cuantitativa

Semanas de gestación: Esto permite ver en qué semanas de gestación es más frecuente la detección de determinadas cromosopatías.

Variable 4: Cualitativa

Trisomía en estudio. Cuáles son las alteraciones cromosómicas más frecuentes.

Variable 5: Cualitativa

Método/s de detección. Permite evaluar el grado de sensibilidad y especificidad de los distintos métodos de screening.

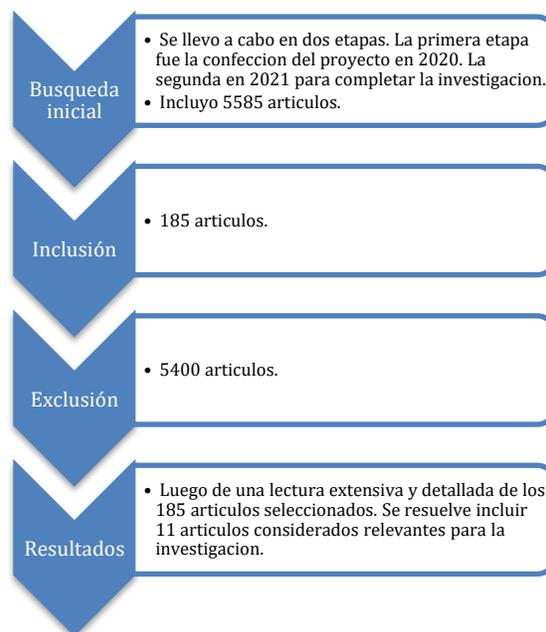


Figura 1 Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de artículos

RESULTADOS

Se seleccionaron 185 artículos, finalmente luego de una lectura extensiva, se incluyen en esta revisión sistemática 11 artículos considerados relevantes para el estudio, los cuales fueron examinados en texto completo. Los mismos fueron publicados durante los últimos 25 años, entre los años 1996 y 2021.

De los artículos considerados de relevancia para la investigación, 4 de ellos tratan sobre ADN cribado en trisomías 13, 18 y 21; 4 de ellos sobre translucencia nucal normal y alterada con patologías afines; y los últimos 3 artículos abordan el manejo y estudio de la amniocentesis y el muestreo de vellosidades coriónicas en pacientes embarazadas.

Los resultados se ordenan según las categorías:

ADN CRIBADO

La prueba de ADN fc para la aneuploidía fetal constituye un importante avance tecnológico, se basa en el análisis de fragmentos de ADN fc que circulan por el plasma materno, que se derivan tanto de la madre como de la placenta. (3) Es un estudio prenatal no invasivo, no compromete ni al feto ni a la madre.

El método llamado cribado fetal permite identificar entre un 98% de los fetos con Síndrome Down, por lo cual presenta una alta sensibilidad. (4)

Se lo utiliza también para detección de trisomías 13 y 18. Sin embargo, este método no es de los más utilizados, ya que presenta en contra su alto costo y complejidad comparado con los métodos de detección convencionales, y presenta una tasa de fracaso debido a razones técnicas o biológicas, por ejemplo, en los casos en que la fracción fetal es baja. (5)

TRANSLUCENCIA NUCAL

En cuanto a los marcadores, los tamaños de la translucidez nucal (TN) varían con la edad gestacional, independientemente de la edad materna. Se describe un grosor $> 0 = a$ 2,5 mm para poder ser definido con anormal. (6) Es un estudio prenatal no invasivo, no compromete ni al feto ni a la madre.

Sin embargo, algunas veces la translucencia engrosada se asocia a cromosopatías submicroscópicas o anomalías estructurales incluso con un cariotipo normal, para estos casos es necesario hacer una reevaluación fetal entre las semanas 20 a 24 para descartar cardiopatías. (7)

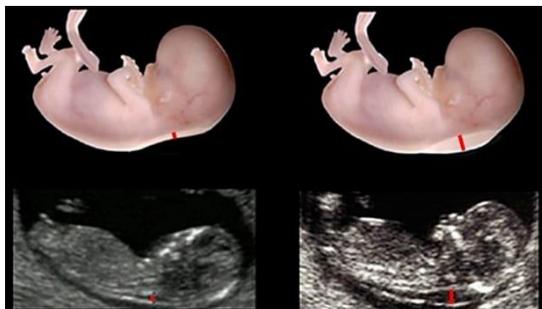


Fig 2. Diferencia entre un feto con TN normal de lado izquierdo y uno con TN alterado.

Además del aumento de la TN otros marcadores ecográficos importantes son: restricción del crecimiento fetal, taquicardia, flujo anormal en el conducto venoso, megacistis, exófalos, ausencia de hueso nasal y arteria umbilical única. (8)

Hallazgo ecográfico	Numero embarazadas	Sensibilidad	Falsos Positivos
Ausencia Hueso Nasal	15.822	69%	1,4%
TN	200.868	76,8%	4,2%
TN + GCH beta libre de suero materno + Proteína plasmática A	44.613	87%	5%

Tabla 1. Comparativo de sensibilidad en detección de cromosopatías según el método de estudio empleado.

AMNIOCENTESIS Y VELLOSIDADES CORIONICAS

La amniocentesis es la técnica invasiva utilizada con más frecuencia. Consiste en aspirar alrededor de 20ml de líquido amniótico de la cavidad uterina para la prueba de cariotipo, y además se requieren de 2 a 5 ml adicionales para la prueba enzimática; y se utiliza para el diagnóstico prenatal de aneuploidía o enfermedades e infecciones congénitas. (9)

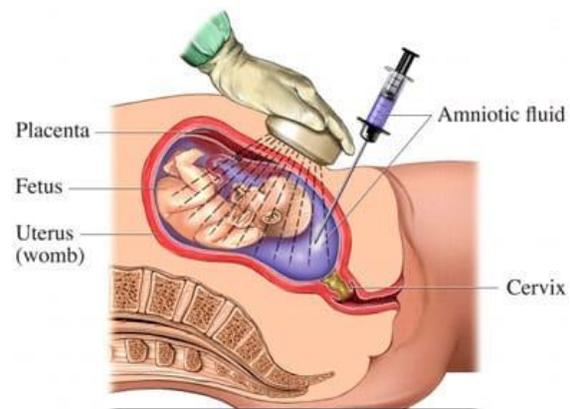


Fig 3. Imagen de la técnica de amniocentesis

Debido a que estas técnicas invasivas presentan ciertos riesgos están indicadas en gestantes en los que se justifique dicho procedimiento.

Esta técnica está indicada en pacientes con:

- Ecografía genética anormal

- Antecedentes familiares de translocación equilibrada
- Padres portadores de enfermedades autosómicas recesivas o enfermedades ligadas al cromosoma X
- Enfermedades de transmisión materna (TORCH)
- Edad materna avanzada
- En hidramnios, como método terapéutico

Durante el procedimiento pueden surgir también dificultades técnicas, frente a las que se plantea la necesidad de punzar más de una vez. Ante este panorama es muy importante la selección de pacientes, así como también la valoración y transmisión al paciente de los riesgos, ventajas y alternativas existentes. (10)

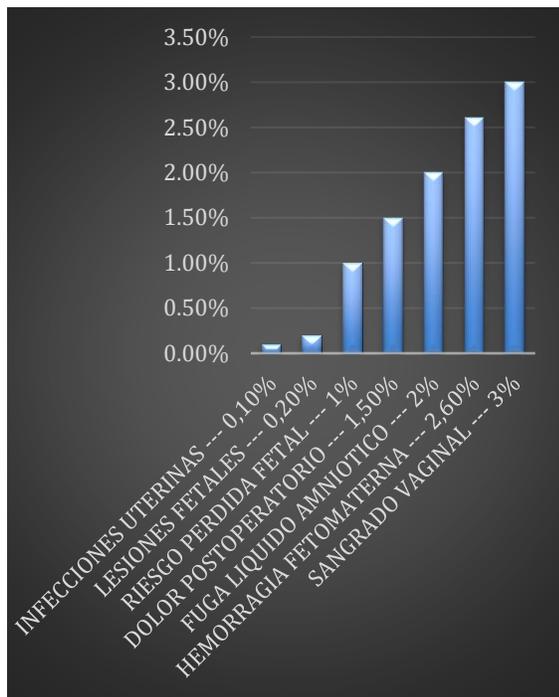


Figura 4. Complicaciones producidas por la práctica de amniocentesis.

En cuanto al muestreo de vellosidades coriónicas, el mismo implica la aspiración de tejido placentario en lugar de líquido amniótico. La aspiración debe guiarse por ecografía, y se puede realizar por abordaje transvaginal, transabdominal percutáneo o transcervical. (11)

DISCUSIÓN

El diagnóstico prenatal permite diagnosticar con la mayor precocidad posible la presencia o ausencia de defectos congénitos. En el caso de ausencia, la confirmación de la normalidad contribuye entre otras cosas a disminuir la ansiedad materna. En el caso de detectar alguna anomalía, luego de analizar todas las variables en los puntos anteriores, podemos destacar que la mayor eficacia

y sensibilidad en la detección de las trisomías 13, 18 y 21 la otorgan los métodos de detección no invasivos, sin embargo, el problema de ellos radica en su elevado costo. Además, como es una técnica con permanente desarrollo y actualización, se está trabajando en la ampliación de las anomalías que permita detectar y así poder identificar otras trisomías raras o menos frecuentes, desordenes genéticos, mutaciones y otro tipo de aneuploidías.

La detección temprana de cromosopatías posibilita la preparación y decisión de la familia con respecto al embarazo en curso. Ya que, en el caso de detectarse alguna alteración cromosómica, la familia tiene tiempo para poder digerir la noticia y prepararse psicológica y mentalmente para poder decidir, tanto sea la continuación como la interrupción voluntaria del embarazo. Por este motivo se requiere que las practicas adoptadas tengan el mayor porcentaje de sensibilidad y la menor tasa de falsos positivos posibles, como así también el menor grado de invasión tanto en la madre como en el feto. En los casos de cribados de ADN, estos no suponen ningún tipo de riesgo para el feto, y una mínima molestia para la madre al momento de la extracción sanguínea, y permite clasificar de manera muy certera el alto o bajo riesgo de padecer alguna cromosopatía. Disminuye drásticamente la presencia de falsos positivos, lo que evita realizar una prueba invasiva como la amniocentesis para lograr confirmar el cuadro.

Por este motivo es muy importante que estas nuevas tecnologías estén al alcance de todas las mujeres embarazadas, para también llevar de esta manera un control adecuado y certero del embarazo en curso. El advenimiento de las nuevas tecnologías en métodos de screening y detección prenatal, permiten conocer con amplia efectividad y sensibilidad las patologías previas al nacimiento del feto. Motivo por el cual, es importante que las prepagas y planes de salud comiencen a cubrir estas prácticas, a medida que los costos de las mismas vayan disminuyendo y se vayan masificando, y así de esta manera sean más los embarazos alcanzados por las nuevas tecnologías.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Se declara no poseer conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol. 1 de julio de 2004;191(1):45-67.
2. Lichtenbelt KD, Diemel BDM, Koster MPH, Manten GTR, Siljee J, Schuring-Blom GH, et al. Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal testing? Prenat Diagn. 2015;35(7):663-8.

3. Benn P, Malvestiti F, Grimi B, Maggi F, Simoni G, Grati FR. Rare autosomal trisomies: comparison of detection through cell-free DNA analysis and direct chromosome preparation of chorionic villus samples. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):458-67.
4. Koc A, Ozer Kaya O, Ozyilmaz B, Kutbay YB, Kirbiyik O, Ozdemir TR, et al. Targeted fetal cell-free DNA screening for aneuploidies in 4,594 pregnancies: Single center study. *Mol Genet Genomic Med.* 1 de julio de 2019;7(7):e00678.
5. Bestwick JP, Wald NJ. Cost and efficacy comparison of prenatal recall and reflex DNA screening for trisomy 21, 18 and 13. *PLoS ONE.* 25 de julio de 2019;14(7):e0220053.
6. Jackson M, Rose NC. Diagnosis and management of fetal nuchal translucency. *Semin Roentgenol.* 1 de octubre de 1998;33(4, Part 1):333-8.
7. Yang X, Li R, Fu F, Zhang Y, Li D, Liao C. Submicroscopic chromosomal abnormalities in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 17 de enero de 2017;30(2):194-8.
8. Huamán G M, Quiroga de Michelena MI, St. Martin B, Huamán M. Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas: Chorionic villous sampling and amniocentesis for fetal karyotyping. *Rev Peru Ginecol Obstet.* julio de 2016;62(3):269-77.
9. Jindal A, Chaudhary C. Amniocentesis [Internet]. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559247/>
10. Molina-Giraldo S, Gaviria AM, Beltrán-Acosta S, Alberto-Castro C, Rojas-Arias JL, Alfonso-Arias D, et al. Consecuencias y complicaciones de la amniocentesis. Experiencia de dos centros latinoamericanos de medicina materno fetal. *Ginecol Obstet México.* 2018;86(4):239-46.
11. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F, Group CP and C. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 27 de julio de 2021];2017(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483702/>