

Pruebas combinadas de screening prenatal para el diagnóstico de cromosomopatías: utilidad e indicaciones

(Combined tests of prenatal detection for the diagnosis of chromosomopathies: utility and indications)

Iván Enrique Naranjo Logroño^(1,2) *, Anthony Alfonso Naranjo Coronel⁽²⁾, Karla Daniela Maldonado Guerrero⁽¹⁾, Daniel Alberto Suarez Guerrero⁽¹⁾, Edisson Alexander Castillo Chala⁽¹⁾

⁽¹⁾Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador.

⁽²⁾COLPOMED Centro Hospital del Día, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Iván Enrique Naranjo Logroño, COLPOMED Centro Hospital del Día, Junín 26-18 y García Moreno, EC060153, Riobamba, Ecuador, e-mail: naranjometropolitana@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: Las cromosomopatías son el resultado de una alteración en la cantidad y orden del material genético. Para su detección temprana se debe realizar el screening prenatal, utilizando un test combinado de análisis bioquímico y ecográfico morfo genético que valora la translucencia nucal. **Objetivo:** El objetivo de este trabajo es determinar la utilidad e indicaciones del screening combinado prenatal para el diagnóstico de alteraciones cromosómicas en pacientes con factores de riesgo y comorbilidades asociadas, sintetizando la evidencia científica como la sensibilidad y especificidad en las técnicas diagnósticas disponibles. **Método:** Se realiza una revisión bibliográfica de la literatura tomado información en las bases de datos de: Elsevier, Medigraphic, Science Direct, Cochrane, PubMed y otros, utilizando para la búsqueda palabras claves como: cromosomopatías, prenatal, cariotipo, cribado, doble test, triple test **Resultados:** Se tomó la información de 30 artículos con niveles de evidencia y recomendación elevada, Se discriminó a favor del objetivo estudios sistemáticos y meta análisis publicados entre 2011 al 2018. **Discusión:** La cromosomopatía con mayor incidencia es el síndrome de Down. Existen diversos marcadores bioquímicos para la detección de cromosomopatías como la alfa feto proteína, las indicaciones del screening prenatal son prácticamente para todas las mujeres gestantes. **Conclusiones:** el screening prenatal realizado mediante pruebas combinadas bioquímicas y ecográficas, son técnicas que nos ayudan al diagnóstico de las cromosomopatías durante el I trimestre del embarazo y que pueden presentarse con alteraciones a nivel morfológico, estructural, funcional o molecular; deben ser objeto de investigación temprana y proveerse de una asesoría genética indispensable.

Palabras clave: cromosomopatías, prenatal, cariotipo, cribado, doble test, triple test

ABSTRACT

Introduction: Chromosomopathies are the result of an alteration in the quantity and order of the genetic material. For its early detection, prenatal screening should be performed, using a combined biochemical and morphogenetic ultrasound analysis test that evaluates nuchal translucency. **Objective** The objective of this study is to determine the usefulness and indications of combined prenatal screening for the diagnosis of chromosomal alterations in patients with associated risk factors and comorbidities, synthesizing scientific evidence such as sensitivity and specificity in available diagnostic techniques. **Method:** A bibliographic review of the literature was performed, taking information from the following databases: Elsevier, Medigraphic, Science Direct, Cochrane, PubMed and others, using keywords such as: chromosomopathies, prenatal, karyotype, screening, double test, triple test **Results:** Information was taken from 30 articles with high levels of evidence and recommendation. Systematic studies and meta-analysis published between 2011 and 2018 were discriminated in favor of the objective. **Discussion:** Chromosomopathy with the highest incidence is Down syndrome. There are several biochemical markers for the detection of chromosomopathies such as alpha fetoprotein, the indications of prenatal screening are practically for all pregnant women. **Conclusion:** prenatal screening performed by combined biochemical and ultrasound tests are techniques that help us to diagnose chromosomopathies during the first trimester of pregnancy and that can present with morphological, structural, functional or molecular alterations; they must be the object of early research and provided with indispensable genetic counseling

Key words: chromosomopathies, prenatal, karyotype, screening, double test, triple test.

1. Introducción

Los cromosomas están compuestos por una molécula de ADN (ácido desoxirribonucleico), la cual mantiene su estructura e integridad conjuntamente con otras moléculas. El ADN está en el núcleo de la célula y su función consiste en transmitir información genética a la descendencia.(1)

Alrededor de los años 70 se incluyó la aplicación de amniocentesis como estudio diagnóstico de aneuploidías en el segundo trimestre, particularmente para el Síndrome de Down, en gestantes con riesgo en relación a su edad. Paralelamente el estudio de alfa-fetoproteína (AFP) en sangre materna sugirió el comienzo en el uso de marcadores bioquímicos para el screening de aneuploidías fetal en el segundo trimestre de gestación. Posteriormente se han descubierto otros marcadores bioquímicos que son usados en el doble test y triple test aplicados según el trimestre de gestación correspondiente.(2)

Las cromosomopatías son alteraciones resultado de una cantidad menor o mayor de material hereditario y son las causantes de distintas anomalías congénitas entre 0.7 y 1.5% de los recién nacidos vivos.(1) Entre las cromosomopatías más comunes encontramos a las numéricas en un 90% (trisomía 21,13,18) o monosomías, seguidas por las alteraciones estructurales en un 10% (deleciones, traslocaciones, etc).(3)

El síndrome de Down o trisomía 21, ha sido el principal objetivo en cuanto al diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas, debido a que es la aneuploidía que se presenta con más frecuencia en nacidos.(2)

Definimos como *screening* a la aplicación sistémica de distintos métodos que posibiliten la selección de, entre todos los individuos aparentemente sanos, a aquellos con más riesgo de padecer alguna anomalía de cualquier tipo, en este caso, de presentar alguna anomalía congénita.(2)

Podemos encontrar distintos estudios para el tamizaje de cromosomopatías, el uso de cada una de ellas va a depender de los factores de riesgo que cada pareja posee, y de las semanas especí-

ficas de gestación (4). Los contribuyentes principales para aumentar el pesquiasaje de aneuploidías fueron niveles hormonales en la sangre materna, siendo, en distintas combinaciones la metodología más usada en países del primer mundo dado ya que las mismas son cubiertas por sus respectivos sistemas de salud.(5)

El cribado correspondiente en el primer trimestre consiste en el estudio combinado que está compuesto del denominado “doble test” el cual se basa en la cuantificación de 2 marcadores bioquímicos como la fracción libre de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana ($f\beta$ -hCG) y la proteína plasmática A asociada a embarazo (PAPP-A), las cuales han llevado los índices de detección de cromosomopatías numéricas en especial de trisomía 21 a cifras superiores a 90% (4), además, el análisis ecográfico que se realizará entre las semanas 11.2 y 13.6 de gestación, en la aplicación de este estudio podremos identificar la longitud cefalo – nalgas (LCN) del feto y valorar marcadores para la determinación del riesgo de cromosomopatías como la translucencia nucal.(6)

En situaciones de gestaciones sobre las 14 semanas, se puede emplear otro tipo de test con una tasa de detección del 75%, pero inferior a la del primer trimestre. Este es el denominado “triple test” y se basa en el conteo de la concentración de 3 marcadores bioquímicos como son la Alfa feto proteína, fracción libre de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana y el estriol libre, (AFP, $f\beta$ -hCG, uE3), se nombra también el uso del cuádruple test, el cual incluye una hormona adicional que es la inhibina A y expresará su resultado como un riesgo considerando también las características maternas como peso, etnia, etc.(7)

Para la aplicación de las diferentes pruebas combinadas de screening prenatal existentes, se debe tomar en cuenta la vulnerabilidad de las gestantes a las cuales se las va aplicar, o, en otras palabras, los factores de riesgo que predisponen a una madre a tener un producto con algún tipo de cromosomopatía, las cuales serían nuestro grupo de estudio y consideración.

En el cálculo de riesgo de aneuploidías realizado por el grupo de trabajo, existen datos anamnésicos que aumentan la posibilidad de padecer

problemas específicos y son factores como la edad materna, la cual, mientras mayor es, existe un mayor riesgo de un producto con trisomías, pese a ello, el caso de las monosomías no juega un rol significativo dentro de este factor de riesgo.(8)

La edad gestacional al momento del cribado también es importante debido a que mientras más precoz es el embarazo y la consiguiente realización del tamizaje, las anomalías cromosómicas serán más frecuentes.(8)

Los antecedentes de embarazos previos que han sido afectados por una trisomía son datos importantes a tomar en cuenta a la hora de realizar las pruebas bioquímicas ya que son un grupo relevante de mujeres gestantes indicadas para la aplicación de las mismas; a pesar de que la mayor parte de las aneuploidías se deben a un fallo en la formación del nuevo ser y, por consiguiente, no es frecuente la tendencia a recurrir, en una reducida proporción de casos la anomalía es el producto de progenitores con alteraciones genéticas transmisibles y en estos casos, la posibilidad de recurrencia es mayor. Por lo tanto, debido a que no es posible identificar a este subgrupo dentro de la población general, estadísticamente, el antecedente de una trisomía en un embarazo previo se convierte en factor de riesgo para esa misma trisomía en la siguiente gestación.(9)

El grupo étnico de la mujer gestante es otro de los puntos a tomar en cuenta al momento del screening, diferentes estudios muestran que existen variaciones en cuanto a la sensibilidad de los métodos de cribado según el grupo étnico de la paciente.(9)

Existen además otros factores de riesgo asociados a aneuploidías en menor frecuencia como son las técnicas de fertilización *in vitro*, la edad paterna, la obesidad, el consumo de una dieta de baja calidad, teratógenos y gestaciones múltiples.(10)

En esta revisión, se describe de forma general la clasificación de las herramientas que existen actualmente y que conforman las técnicas combinadas de cribado prenatal, que tienen la función de evaluar el riesgo presente durante el embarazo de anomalías cromosómicas; teniendo en

cuenta la importancia que conlleva obtener un diagnóstico temprano de cromosomopatías, ya que favorece la adopción de medidas apropiadas y precoces, durante el embarazo y durante el parto, intentando así mejorar el pronóstico del neonato y permitiendo a los padres prepararse y acondicionarse ante el nacimiento de un niño que requerirá una cuidado y una atención especial.

Mediante esta revisión bibliográfica nos planteamos el objetivo de determinar la utilidad e indicaciones del screening combinado prenatal para el diagnóstico de alteraciones cromosómicas en pacientes con factores de riesgo y comorbilidades asociadas, sintetizando la evidencia científica como la sensibilidad y especificidad en las técnicas diagnósticas disponibles.

2. Metodología

Para el desarrollo de este trabajo de revisión bibliográfica, se efectuó una compilación sistemática de información procedente de fuentes de diferentes bases de datos como PUB MED, SCIELO, SCIENCE DIRECT, COCHRANE, ELSEVIER y MEDIGRAPHIC. Los documentos tomados en cuenta para la realización de este trabajo son de los últimos 7 años en inglés y español y su búsqueda se fundamentó en el uso de marcadores como cromosomopatías, cribado prenatal, screening bioquímico, doble y triple test en embarazadas. Se analizaron alrededor de 30 artículos científicos entre revisiones sistemáticas y Meta - análisis que se obtuvieron en la búsqueda, los cuales incluyen estudios sobre cromosomopatías, tipos de test prenatales, la afinidad para determinadas alteraciones cromosómicas, avances en el diagnóstico prenatal, guía de manejo, entre otros aspectos referentes al tema. Los artículos excluidos fueron aquellos que contenían información sobre pruebas invasivas de diagnóstico como corioamniocentesis, entre otras.

3. Resultados

Los resultados de la búsqueda nos aportaron alrededor de 60 artículos de gran interés para la elaboración de nuestro trabajo, de los cuales 30 fueron seleccionados para desarrollar esta revisión ya que contenían datos sobre sensibilidad, especificidad e índice de falsos positivos de las

respectivas pruebas que se tratan a continuación. Los artículos excluidos para esta revisión fueron aquellos que presentaban datos inconsistentes o fuentes dudosas de información, por lo cual no se tomaron en cuenta para evitar y disminuir el sesgo en esta investigación.

4. Discusión

Con la aplicación del screening prenatal que permiten identificar un aumento en la probabilidad de presentar anomalías genéticas, se pudo observar que, tanto a nivel mundial, como a nivel local, el Síndrome de Down es la cromosomopatía más prevalente. Debido a esto, actualmente el uso de marcadores bioquímicos en sangre materna, como la alfa-fetoproteína, la fracción libre de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (fB-hCG), la proteína plasmática asociada al embarazo (PAAP-A) y el estriol no conjugado, tienen un elevado índice diagnóstico y un bajo porcentaje de falsos positivos. Además del Cribado prenatal no invasivo, que analiza el ADN fetal extracelular de la placenta y el Cribado combinado bioquímico ecográfico (CC) que además de la analítica materna, estudia la translucencia nuchal.

Los marcadores bioquímicos pueden llegar a tener un índice diagnóstico del 77%, con una tasa de falsos positivos del 5,2%, entre ellos encontramos:

- Fracción libre de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana, con un índice diagnóstico: 75-90%
- Cribado prenatal no invasivo mediante análisis de ADN fetal en sangre materna, con un índice diagnóstico:
- Trisomía 21: 99%
- Trisomía 18: 96,8%
- Trisomía 13: 92,1%
- Monosomía X: 88,6%
- Otras aneuploidías sexuales: 93,8%

Mientras que las tasas de falsos positivos oscilan entre:

- En la Trisomía 21: 0,08%
- En la Trisomía 18: 0,20%

- En la Trisomía 13: 0,15%

- Y en otras aneuploidías sexuales: 0,2

El Cribado combinado bioquímico ecográfico (CC), tiene un índice diagnóstico entre el 90% - 93% (Si se combina con otros marcadores bioquímicos) y una tasa de falsos positivos del 5%.

En lo que respecta a la combinación de marcadores bioquímicos y ecográficos, se pudo observar que la sensibilidad varía según el trimestre en el que se realicen las pruebas, pero se determinó que la mayor sensibilidad se encuentra en las pruebas realizadas en el primer trimestre frente a las del segundo trimestre. En el primer trimestre se presenta una sensibilidad del 86-90% con una tasa de falsos positivos del 5%, en las pruebas del segundo trimestre se encontró una sensibilidad del 78% con una tasa de falsos positivos del 14%. Y en el caso del test integrado, la sensibilidad es del 85-94% con una tasa de falsos positivos del 0,9-5%.

Los puntos que recibieron una valoración negativa en nuestra revisión bibliográfica son las cifras sobre la falta de accesibilidad a dichas pruebas y el desconocimiento por parte de las madres sobre factores de riesgo que deben ser tomados en cuenta, también sobre los controles prenatales tempranos ya que este es un eje fundamental que se complementa a la efectividad de todas las pruebas estudiadas. Las compilaciones de todos estos factores negativos dan como resultado cifras altas de incidencia de cromosomopatías.

4.1 Epidemiología

Según fuentes del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), en el Ecuador hasta el año 2005, se ha recopilado una reiteración o incidencia de cromosomopatías, que pertenecen a la base de datos del área de neonatología del Hospital Baca Ortiz y de la Maternidad Isidro Ayora, mismas que son las instituciones más importantes en el país que se orientan a la salud de los pacientes pediátricos(11).

La alteración cromosómica de más alta prevalencia en el Ecuador es el Síndrome de Down con un 13.5 % de pacientes que lo presentan. La prevalencia de anomalías cromosómicas sigue

en aumento reportada en investigaciones realizadas no solo de forma local si no también internacionalmente.(12)

4.2 Descripción de marcadores bioquímicos en sangre materna

Gracias a la correspondencia de los resultados alcanzados en cuestión de estos marcadores bioquímicos con la edad de la madre, se puede esperar un porcentaje de contingencia para el diagnóstico de anomalías cromosómicas hasta en un 61 %, pese a ello, se pueden presentar falsos positivos con un porcentaje de 5 %.(13) Los resultados de estas pruebas, a disimilitud de las primeras, brindan un índice de diagnóstico del 77% y un 5.2% de falsos positivos.(12)

Los marcadores bioquímicos más utilizados en el diagnóstico de estas anomalías cromosómicas son descritos a continuación:

4.2.1 Alfa fetoproteína

Es una glicoproteína de origen fetal, que se puede hallar al comienzo de la gestación, es producido en la vesícula vitelina y ulteriormente en el hígado del feto; es el primer marcador bioquímico usado en el cribado prenatal de malformaciones congénitas. Los niveles elevados de este marcador bioquímico demuestran que existe alguna malformación, colaborando así con el diagnóstico del riesgo de padecer defectos abiertos del tubo neural y de la pared abdominal(4).

4.2.2 Fracción libre de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana ($ff\beta$ -hCG)

Es una hormona glicoproteica secretada por las células del trofoblasto y la placenta. Es examinado como un marcador en la delimitación del riesgo de neonatos con enfermedad euploidal, pues su elevación es evidente. Este marcador asociado con la proteína A plasmática en el primer trimestre de embarazo conjuntamente con la translucencia nucal (TN), puede alcanzar índices de diagnóstico efectivo de entre el 75 % y el 90 % (14).

4.2.3 Proteína Plasmática asociada al embarazo (PAPP-A)

Esta es una glicoproteína secretada por el tejido

trofoblástico de la placenta como un complejo de dos subunidades PAPP-A asociadas por puentes disulfuro a dos moléculas de la proforma de la proteína básica mayor del eosinófilo (proMBP).(15)

4.2.4 Estriol no conjugado ($uE3$)

Es un estrógeno sintetizado por la placenta a partir del 16-hidroxisulfato de dehidroepianandrosterona sulfato (16-OH-DHEAS) de origen fetal. Alrededor del 90% del E3 pasa a la circulación materna, donde se puede localizar a partir de la semana 9 de embarazo en una concentración próxima a 0.05 ng/mL, y se incrementa progresivamente con el paso del tiempo. Una disminución de la concentración de la E3 muestra la insuficiencia de sulfatasa placentaria, trastorno hipertensivo del embarazo, restricción en el crecimiento intrauterino, anencefalia o muerte fetal.(15)

4.3 Cribado prenatal no invasivo de aneuploidías mediante análisis de ADN fetal en sangre materna

Es un análisis que se realiza con el ADN fetal extracelular procedente de la placenta, el cual permite identificar el número de copias de los cromosomas determinados (21,18,13, X e Y) para obtener un diagnóstico presuntivo de las principales trisomías, previo a una confirmación diagnóstica mediante una prueba invasiva, en caso de ser positiva (16). Se han obtenido resultados en la determinación de la trisomía 21, que demuestran que la tasa de detección de ADN fetal en sangre materna es de un 99.0% con una tasa de falsos positivos del 0.08% (17). En el caso de las trisomías 18 y 13, se obtuvo que la tasa de detección es de un 96.8% y de un 92.1% respectivamente, con una tasa de falsos positivos que corresponde a un 0.15% en la trisomía 21, y un 0.20% en la trisomía 18. Para el diagnóstico de la monosomía X, el ADN fetal contribuye con una tasa de detección del 88.6%, para determinar otras aneuploidías sexuales, la detección es de un 93.8% con una tasa de falsos positivos que llega al 0.24%.(18)

Después de obtener un resultado positivo en las pruebas de cribado prenatal, la madre debe tomar la decisión de continuar o descartar la realización de una prueba invasiva, en este caso, la

amniocentesis. Esta es una prueba que, mediante la extracción de una muestra de líquido amniótico del útero, permitirá comprobar la presencia de anomalías genéticas en el feto (19). Cabe recalcar, que la realización de esta prueba conlleva ciertos riesgos tanto para la madre como para el feto, como la transmisión de infecciones, abortos espontáneos, lesiones al feto, sensibilización al Rh, o derrame del líquido amniótico.(17)

En el Cribado combinado bioquímico ecográfico (CC) se determina el riesgo de aneuploidías mediante la extracción de sangre, para la valoración de la analítica materna, que comprende a la proteína plasmática asociada al embarazo (PAAP-A) y la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) que se realiza durante la semana 7-14, con mayor incidencia durante la semana 8-10 del embarazo, para posteriormente evaluar la translucencia nucal, la cual mide el grosor del espacio libre en el tejido posterior de la nuca del feto, siendo una prueba importante para evaluar el riesgo de la trisomía 21 (20). El CC ha llegado a presentar una sensibilidad aproximada del 90%, con una tasa de falsos positivos del 5%, al complementar este estudio con otros marcadores bioquímicos (valoración del flujo en la arteria hepática, hueso nasal, regurgitación tricuspídea, etc.(21). La sensibilidad de esta prueba puede subir hasta un 93%. Logrando así, la interpretación del test, que determinará una gestación de alto riesgo, si presenta valores mayores a 1/250.(6)

La prueba de ADN fetal en sangre materna, demuestra que tiene una utilidad muy elevada y superior a la de otros análisis, como el cribado combinado bioquímico ecográfico (CC), no obstante, al ser una prueba que necesita confirmación diagnóstica mediante una prueba invasiva, se encuentra limitada a solo evaluar el riesgo presente en el ADN fetal circulante en el plasma sanguíneo materno.(22)

4.4 Combinación de marcadores bioquímicos y ecográficos

4.4.1 Primer Trimestre

La sensibilidad está comprendida alrededor del 86-90% para un 5% de falsos positivos FP, los

cuales son resultados bastante superiores en comparación a los obtenidos en el 2º trimestre de gestación, sin embargo, no existe un consenso para alentar la combinación de marcadores ecográficos y bioquímicos en el primer trimestre de gestación en poblaciones con bajo riesgo.(2)

4.4.2 Segundo Trimestre

En la actualidad es la alternativa preferible, aunque es aplicable en escasos centros. La combinación de criterios bioquímicos (AFP, hCG Y Eu3) y ecográficos (translucencia nucal) resultó en una sensibilidad del 78% para un porcentaje de falsos positivos del 14%.(2)

4.4.3 Test integrado

Varios autores planean el test integrado que consiste en la combinación de marcadores de 1º y 2º trimestre; el PAPP-A y translucencia nucal; y en el segundo trimestre, la AFP, hCG, inhibina A y uE3.(23)

Revelan según estudios, una sensibilidad del 94 u 85%, que depende del índice de falsos positivos, un 5 y un 0.9% respectivamente, con lo que la necesidad de procesos invasivos como amniocentesis se ve reducido de manera considerable, por lo que se definió que este tipo de test integrado hace el screening y el diagnóstico prenatal más efectivos y seguros en comparación con los métodos actualmente disponibles (24). La principal desventaja es que requiere una visita precoz de la gestante a su médico de Atención Primaria o al tocólogo, entre la semana 10-13, requiriendo una nueva extracción a las 5 semanas aproximadamente.(25)

4.5 Comparación de sensibilidad y especificidad

Según la revista chilena de obstetricia y ginecología, el cribado combinado de cromosomopatías correspondiente a la edad materna, translucencia nucal fetal (TN), y marcadores bioquímicos maternos (PAPP-A y β -hCG) presentan una sensibilidad para aneuploidías del 85-90% y una tasa de falsos positivos (FP) que corresponde al 5%.(26)

En otra investigación realizada en la Población de Complejo Hospitalario de Ourense al realizar un cribado prenatal en el primer trimestre se

obtuvo una sensibilidad del 76.92% y una especificidad del 97.72%. (27) Mientras que, en una investigación sobre el diagnóstico prenatal y cribado de cromosomopatías, la sensibilidad fue del 78% para un porcentaje de falsos positivos del 14% y al aplicar únicamente el doble Test (PAPP-A y f β -hCG) se obtuvo una sensibilidad del 65% para un porcentaje de falsos positivos de 5%.(28)

Diferentes autores proponen la combinación de marcadores como la PAPP-A más traslucencia nuchal en el primer trimestre dando una sensibilidad del 94% (14). Según la Guía de Práctica Clínica de atención en el embarazo y puerperio, destaca que el cribado dentro del primer trimestre es eficaz para la detección de Síndrome de Down, a diferencia del cribado del segundo trimestre que es menos eficaz. Este cribado considera la edad materna, la medición de la traslucencia nuchal y la PAPP-A Y f β -hCG entre la semana 11 y 13.6 dando una tasa de detección del 87% y una tasa de FP igual al 5%.(16)

En otra investigación del Hospital La Mancha Centro en España, las pruebas de doble test tienen una tasa de detección del 0% y una tasa de FP del 7.7% para el cribado de síndrome de Down. Por lo cual se considera necesario utilizar criterios alternativos para mujeres con riesgo en el segundo trimestre.(5)

En las diferentes fuentes de información se obtiene una sensibilidad mayor al 70% en las pruebas combinadas para el cribado de cromosomopatías, a diferencia de las pruebas en donde solo se realiza la prueba de doble test que son inferiores a este porcentaje. La mayoría de los autores coinciden en sus investigaciones que la aplicación de pruebas combinadas tiene mejores tasas de detección de cromosomopatías a diferencia de las pruebas que se utilizan menos criterios.

4.6 Diagnóstico prenatal de defectos cardíacos congénitos fetales

La ecocardiografía fetal es un estudio de imagen que se realiza durante el segundo trimestre del embarazo, aproximadamente a las 18-24 semanas de gestación. Este estudio es capaz de identificar y determinar riesgos maternos, como: diabetes gestacional y fenilcetonuria, exposición

a teratógenos cardíacos, cardiopatías congénitas maternas, conectivopatías, etc. Riesgos familiares de cardiopatías congénitas, y riesgos fetales (26). A razón de esto, el ultrasonido es un estudio de imagen valioso para el diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas fetales con alta sensibilidad, y que ha permitido implementar y aplicar una atención integral y cuidados especializados al binomio madre-hijo. Estas intervenciones precoces han logrado disminuir el riesgo de complicaciones durante el parto o post parto, las cuales se presentaban generalmente como infecciones asociadas a procedimientos quirúrgicos, como las cirugías cardíacas, que elevan considerablemente la morbimortalidad de los niños.(29)

Los diagnósticos prenatales que se realizan durante el segundo trimestre del embarazo, han tenido una mayor sensibilidad al momento de identificar los defectos cardíacos congénitos fetales, razón por la cual, estos diagnósticos se han establecido generalmente durante la semana 20-30 de la gestación, teniendo un mejor pronóstico mientras más precoz sea la determinación de estas anomalías. Gracias a la aplicación correcta de estas pruebas diagnósticas, se logra identificar de manera eficaz cardiopatías como: defectos de septación, canales auriculo-ventriculares, comunicación interventricular o Tetralogía de Fallot. Pero momento de diagnosticar estos defectos se observa altos porcentajes de interrupción del embarazo, que posteriormente serán corroborados mediante estudios anatomopatológicos.(30)

5. Conclusiones

La importancia y utilidad de las pruebas combinadas de screening prenatal radica en la necesidad de identificar de manera temprana en las mujeres gestantes la presencia de cromosomopatías. Por lo que se ha concluido después de analizar la sensibilidad y el índice de falsos positivos, que el primer trimestre es el mejor período para poder tener la más cercana aproximación a un resultado real. Se evidencia también que los test integrados consistentes en marcadores del 1º y 2º trimestre revelan los más altos índices de sensibilidad y baja tasa de falsos positivos, adicionando a sus ventajas que la realización de pruebas invasivas como la amniocentesis se ve reducida gracias a la efectivi-

dad de este test mucho más completo. Por lo cual, se considera al test integrado realizado entre las semanas 10 – 13 como la opción más favorable disponible actualmente para el diagnóstico temprano de anomalías cromosómicas.

Estas pruebas son muy convenientes a la hora de establecer una estrategia para el seguimiento y tratamiento pertinente de cromosomopatías que se puedan intervenir, y así favorecer el bienestar fetal y materno. Sin embargo, hay poblaciones que no tienen acceso a estas pruebas por lo que la incidencia de complicaciones incrementa, y por lo que también se llega a la conclusión y a la vez a plantearnos la necesidad de incluir el screening prenatal como un protocolo a realizarse luego de haber hecho una correcta identificación de población con factores de riesgo. Estos factores pueden ser la edad, el ser primigesta, y también factores externos como condición social y métodos de fecundación.

Los test aplicados son ampliamente sugeridos en concordancia con los niveles de evidencia demostrados mediante estudios realizados con un determinado número de mujeres gestantes (I, II, III trimestres), y la sensibilidad que implican para determinar la anomalía cromosómica concluyen que son pruebas fiables para el diagnóstico de las distintas anomalías cromosómicas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo y a la Facultad de Salud Pública por el respaldo institucional al proceso educativo y de formación profesional en la Carrera de Medicina.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaramos que no existe ninguna situación adversa que afecte la integridad y fiabilidad de lo expresado en este artículo.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista mencionados en este artículo son de nuestra entera responsabilidad.

Fuentes de apoyo

Los autores declaramos que el financiamiento de este artículo en toda su integridad proviene de nuestros propios medios

Referencias bibliográficas

1. Esparza E, Cárdenas A, Huicochea J, Araújo M. Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico, Revista Mexicana de Pediatría. [Internet]. 2017 [Citado 3 Mar 2019]; 84:10 – 15. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp171g.pdf>.
2. Parga Soler MN, Martínez Machuca S, Martín Idoeta O, Sánchez-Pastor Ruiz M. Diagnóstico prenatal y cribado de cromosomopatías. Medifam. [Internet]. 2010 [Citado 3 Mar 2019]; 11:20-8. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1131-57682001001000003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Jessica Nogueira García. Diagnóstico Prenatal de Cromosomopatías. Chospab [Internet]. 2011 [Citado 3 Mar 2019] Disponible en: http://www.chospab.es/area_medica/obstetriciaginecologia/docencia/sesionesClinicasEspecificas/2010-2011/sesion20110415.pdf
4. Rodríguez Padrón D, Robles García LM, Sánchez Ramírez E. Marcadores bioquímicos, una herramienta para el diagnóstico de aneuploidías. Correo Científico Méd. [Internet]. 2017; [Citado 10 Mar 2019], 21(1):273-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000100022
5. Guillama GH, Martínez AB, Rosado LAM. Genetic and non-genetic risk factors in pregnant women with prenatal diagnosis. Rev Cubana Genet Comunit. [Internet] 2015. [Citado 10 Mar 2019]; 9(3):29-35. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v9n3/040315.pdf>

6. El triple screening o cribado combinado de primer trimestre. Inatal [Internet]. 2015 [citado 18 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://inatal.org/el-embarazo/consultas/pruebas-diagnosticas-durante-el-embarazo/112-el-triple-screening-o-cribado-combinado-de-primer-trimestre.html>
7. GPC de atención en el embarazo y puerperio. AA [Internet] (2013). [citado 18 de marzo de 2019]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_533_Embarazo_AETSA_herram.pdf
8. Illescas M T, Coronado M PJ, Ortega H MD, Soler R P, Costa M G, Montalvo M J. Estudio descriptivo del cribado de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación, en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, España. Rev Chil Obstet Ginecol. [Internet]. 2011 [citado 18 de marzo de 2019];76(5): 318-24. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-75262011000500006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Factores de Riesgo para Anormalidades Cromosómicas - Cancer Care of Western New York [Internet]. 2014 [citado 17 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancercarewny.com/content.aspx?chunkid=254011>
10. Hugo H, Abarca B, Miguel P, Milana T, Jorge E, Julio A. Risk factors in genetic diseases. Acta Med Peru. [Internet] 2015. [citado 18 de marzo de 2019]. 2018;35(1):43-50. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v35n1/a07v35n1.pdf>
11. ECLAMC - Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congenitas [Página principal en Internet]. Buenos Aires: IMBICE; 1984 [Actualizada en marzo del 2017; acceso 17 marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.eclamc.org/>
12. National Human Genome Research Institute (NHGRI) Anomalías Cromosómicas. [Página principal en Internet] EEUU: A.A, 2011 [Actualizada: 21 de octubre del 2015, citado 17 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.genome.gov/27562612/anomalias-cromosmicas/>
13. Norwitz ER, Levy B. Noninvasive prenatal testing: the future is now. Rev Obstet Gynecol. [Internet]. 2013. [citado 19 de marzo de 2019];6(2):48-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24466384>
14. Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. Diagnóstico Prenat. [Internet] 2013 [citado 19 de marzo de 2019] ; 24(2):57-72. Vol. 24. Núm. 2. Páginas 45-88. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-diagnostico-prenatal-327-articulo-guia-practica-clinica-diagnostico-prenatal-S2173412712001059>
15. López, RS. Ibarra Gallardo, AL. Meléndrez, MI. Leyva Bojórquez, M. Especificidad de marcadores bioquímicos del segundo trimestre de embarazo. Ginecol Obstet Mex. [Internet]. 2007. [citado 19 de marzo de 2019] ;75(10):608-14. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2007/gom0710f.pdf>
16. Recomendaciones para la aplicación clínica de la detección de aneuploidías en ADN fetal libre en sangre materna- ClinicalKey [Internet]. [citado 27 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/journal/1-s2.0-S0304501314003136>
17. Amniocentesis - Mayo Clinic [Internet]. 2017 [citado 27 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/amniocentesis/about/pac-20392914>

18. Gutiérrez Maydata A, Hansjürger K, Pérez González O. Diagnóstico prenatal en células de sangre materna: de la imaginación a la realidad. *Rev Cuba Obstet Ginecol*. [Internet]. 2014;22(2):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X1996000200009
19. Laveriano V, Ricardo W. Diagnóstico prenatal no invasivo basado en ADN libre fetal: actualización. *Rev Peru Ginecol Obstet*. [Internet]. 2014;60(3):233-8. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000300006
20. Medición de la translucidez de la nuca. Mayo Clinic. [Internet] 2013. [citado 27 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/first-trimester-screening/multimedia/nuchal-translucency-measurement/img-20007028>
21. Illescas M T, Pérez P J, Martínez T P, Santacruz M B, Adiego B B, Barrón A E. TRANSLUCENCIA NUCAL AUMENTADA Y CARIOTIPO NORMAL. *Rev Chil Obstet Ginecol*. [Internet]. 2010;75(1):3-8. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262010000100002
22. Cribado prenatal no invasivo de aneuploidías mediante análisis de ADN fetal en sangre materna- ClinicalKey. [Internet] 2011. [citado 27 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0304501314003033>
23. Fandiño-Losada A, Lucumí-Villegas BE, Ramírez-Cheyne J, Izasa de Lourido C, Saldarriaga W. Variabilidad de las indicaciones en el diagnóstico prenatal del síndrome de Down. *Rev Chil Obstet Ginecol*. [Internet] 2016;81(1):22-7. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262016000100004
24. Gerulewicz-Vannini D, Hernández-Andrade É. Pruebas bioquímicas en sangre materna para la identificación de fetos con riesgo de defectos cromosómicos y complicaciones asociadas al embarazo. *Perinatol Reprod Hum*. [Internet] 2005;19(2):12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2005/ip052e.pdf>
25. Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Versión resumida. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Guíasalud.es* [Internet]. 2014. [Citado 17 de marzo del 2019]; 284 (18). Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_533_Embarazo_AETSA_resum.pdf
26. Ventura Laveriano Walter Ricardo. Diagnóstico prenatal no invasivo basado en ADN libre Rev. peru. ginecol. obstet. [Internet]. 2014 Jul [citado 2019 marzo 17]; 60(3): 233-238. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000300006&lng=es.
27. Victor Dezeraga P, Waldo Sepúlveda L. Screening en el primer trimestre de la gestación. *Revista Médica Clínica Condes*. [Internet]. 2008 [Citado 17 Mar 2019]; 165 (2) Disponible en: http://www.clinicalascondes.com/area-academica/pdf/MED_19_3/03SCREENING.pdf
28. Rojas Pérez B, Aragón Sanz MA, Tapia Lanuza A, Guardia Dodorico L, García Lasheras AJ. Incorporación de los test no invasivos de diagnóstico prenatal al cribado de cromosopatías fetales. Hospital de Babastro Huesca. [Internet]. 2016; [Citado 19 Mar 2019] 17(3):245-54. Disponible en: https://www.fundacionsigno.com/archivos/publicaciones/03_Test_no_invasivos.pdf

29. O. Gómez, M. Bennasar, F. Crispi, N. Masoller, E. Pérez, MC Escobar, JM. Martínez. Ecocardiografía Fetal. Clinic Barcelona Hospital Universitario. [Internet]. 2017 [Citado 27 Mar, 2019]; 111. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/ecocardiografia-fetal.htm>.
30. Reyes ABH, Cabrera GBS, Reyes DEH, Puentes LR. Diagnóstico prenatal de defectos cardíacos congénitos fetales en Pinar del Río. Rev Univ Médica Pinareña. [Internet]. 2018 [Citado 27 Mar, 2019];14(1):3-13. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu/index.php/galeno/article/view/514>