

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN DE DETECCIÓN DE
ALTERACIONES GENÉTICAS MEDIANTE LAS
PRUEBAS NO INVASIVAS PRENATALES”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

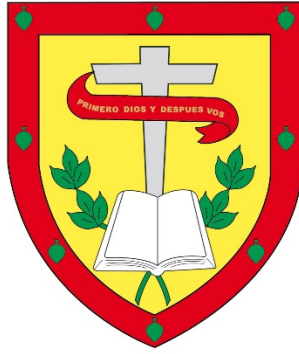
AUTOR: CARLOS ANDRÉS ASTUDILLO ABAD

DIRECTOR: DR. OSWALDO JAIR DURÁN VEGA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN DE DETECCIÓN DE
ALTERACIONES GENÉTICAS MEDIANTE LAS
PRUEBAS NO INVASIVAS PRENATALES”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: CARLOS ANDRÉS ASTUDILLO ABAD

DIRECTOR: DR. OSWALDO JAIR DURÁN VEGA

CUENCA - ECUADOR


2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

CARLOS ANDRÉS ASTUDILLO ABAD portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0104741780**. Declaro ser el autor de la obra: **“ACTUALIZACIÓN DE DETECCIÓN DE ALTERACIONES GENÉTICAS MEDIANTE LAS PRUEBAS NO INVASIVAS PRENATALES”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **30 de Enero del 2024**

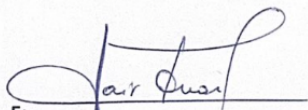
F: 
Carlos Andrés Astudillo Abad
C.I. **0104741780**

www.ucacue.edu.ec

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "ACTUALIZACIÓN DE DETECCIÓN DE ALTERACIONES GENÉTICAS MEDIANTE LAS PRUEBAS NO INVASIVAS PRENATALES" realizado por **ASTUDILLO ABAD, CARLOS ANDRÉS** con documento de identidad No. **0104741780**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 29 de Enero del 2024



F:
Dr. Oswaldo Jair Durán Vega
DIRECTOR / TUTOR

www.ucacue.edu.ec

DEDICATORIA

En primer lugar, mi gratitud se eleva hacia Dios, fuente inagotable de sabiduría y guía en cada paso de mi travesía académica. Su luz iluminó mi camino, brindándome fortaleza y discernimiento para afrontar los desafíos que encontré durante la elaboración de este trabajo de investigación. A mis padres, cuyo amor incondicional y apoyo constante han sido mi pilar durante esta travesía académica. Su sacrificio y devoción han sido el motor que me impulsa a alcanzar mis metas. A mi familia que ha formado parte de esta travesía, a mis hermanos, Luis, Nicolás, Juan Pablo y Matías, y a mis queridos abuelos, Edgar y Lola, Luis y Rosa, les expreso mi profunda gratitud. A Marielisa, que ha sido un faro de luz en los días oscuros, aportando no solo apoyo académico, sino también consuelo y alegría en momentos cruciales.

AGRADECIMIENTO

En este momento significativo, quiero expresar mi sincero agradecimiento a quienes han sido pilares fundamentales en mi travesía académica. A mi estimado tutor de tesis, Dr. Jair Durán Vega, mi más profundo agradecimiento por su dedicación, orientación y paciencia. Su sabiduría y apoyo fueron esenciales para dar forma a este trabajo. Cada consejo y corrección han sido pasos clave en mi desarrollo académico y personal. A mis padres, cuyo amor incondicional y apoyo constante han sido mi mayor impulso. Su sacrificio y devoción son la raíz de este logro. Este trabajo es también una expresión de gratitud hacia ellos, quienes han sido mi soporte inquebrantable a lo largo de esta travesía educativa.

RESUMEN

Las pruebas prenatales no invasivas (NIPT) se presentan como una herramienta crucial e innovadora en la detección alteraciones genéticas. Este método es fundamental para detectar anomalías genéticas, como aneuploidías cromosómicas, microdeleciones y enfermedades monogénicas, sin la necesidad de recurrir a procedimientos invasivos. Las NIPT han revelado altas tasas de detección para trisomías comunes y otras anomalías genéticas, especialmente en casos con hallazgos ecográficos anormales o antecedentes familiares relevantes. Este estudio, basado en una revisión bibliográfica rigurosa de siete artículos de alta calidad, resalta la eficacia de las pruebas prenatales no invasivas para la detección precisa de anomalías genéticas, empleando criterios de inclusión específicos y búsqueda selectiva. Los resultados respaldan la implementación clínica de las pruebas NIPT como una opción segura y eficaz en el cribado prenatal, ofreciendo una valiosa tranquilidad a las mujeres embarazadas y sus familias al proporcionar información detallada sobre la salud genética del feto. Además, se destacan áreas de mejora, como la reducción de falsos positivos y la optimización de los paneles genéticos, resaltando la necesidad de investigaciones adicionales para mejorar aún más la precisión y la cobertura de estas pruebas. La fracción fetal de ADN es crucial para la sensibilidad de la prueba. La edad gestacional, peso materno, embarazos múltiples y origen étnico afectan esta fracción. En conclusión, las NIPT representan una herramienta valiosa en la detección prenatal de anomalías genéticas, pero se requiere consideración cuidadosa de las tecnologías utilizadas y la estrategia de implementación para abordar eficazmente las diversas complejidades clínicas y genéticas.

Palabras Clave: Prueba prenatal no invasiva, ADN fetal celular libre, Enfermedades

ABSTRACT

Non-invasive prenatal testing (NIPT) is a crucial and innovative tool in detecting genetic alterations. Without invasive procedures, this method is essential for identifying genetic abnormalities, such as chromosomal aneuploidies, microdeletions, and monogenic diseases. NIPT has revealed high detection rates for common trisomies and other genetic anomalies, especially in cases with abnormal ultrasound findings or relevant family history. Based on a rigorous literature review of seven high-quality articles, this study emphasizes the efficacy of non-invasive prenatal testing for accurately detecting genetic abnormalities using specific inclusion criteria and selective searching. The results support the clinical implementation of NIPT as a safe and effective option in prenatal screening, offering valuable reassurance to pregnant women and their families by providing detailed information on the genetic health of the fetus. In addition, areas for improvement are highlighted, such as the reduction of false positives and the optimization of genetic panels, pointing to further research required to improve the accuracy and coverage of these tests. The fetal DNA fraction is crucial to the sensitivity of the test. Gestational age, maternal weight, multiple pregnancies, and ethnicity affect this fraction. In conclusion, NIPT represents a valuable tool in the prenatal detection of genetic anomalies. However, careful consideration of the technologies used and strategy implementation is required to effectively address the various clinical and genetic complexities.

Keywords: Non-invasive prenatal testing, Prenatal Cell-Free DNA, Genetic Diseases.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
CAPÍTULO I	10
INTRODUCCIÓN	10
CAPÍTULO II	11
MARCO TEÓRICO	11
Tipos de NIPT tecnologías	11
Secuenciación Masiva Paralela (MPSS)	12
Polimorfismo de un solo nucleótido	12
Tecnología Microarray	12
Amplificación del Círculo Rodante	13
Tecnología TACS	13
Implementación Clínica y Manejo	13
Aneuploidías Comunes	13
Aneuploidías Cromosómicas Sexuales	13
Microdeleciones y Microduplicaciones	14
Aneuploidías Autosomales Raras	14
Enfermedades Monogénicas	14
Posibles Alteraciones en la NIPT	15
Síndrome del Gemelo Evanescente	15
Embarazo Gemelar	15
NIPT y el Primer Trimestre del Embarazo	15
CAPÍTULO III	17
OBJETIVOS	17
CAPÍTULO IV	18
MÉTODOLOGÍA	18
CAPÍTULO V	20
RESULTADOS	20
CAPÍTULO VI	23
DISCUSIÓN	23
CAPÍTULO VII	24
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA	25
ANEXOS	29

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, existe una amplia gama de anomalías genéticas y su incidencia aumenta. Por lo tanto, es esencial llevar a cabo una inspección temprana de las mismas. Las aneuploidías comunes son las más comunes y el síndrome de Down es la primera causa genética de discapacidad intelectual. La causa de esta anomalía cromosómica es una trisomía en el cromosoma 21 (1). La trisomía 18 o síndrome de Edwards es un trastorno cromosómico autosómico que se caracteriza por la presencia de un cromosoma 18 adicional (2). El porcentaje de recién nacidos con síndrome de Edwards que sobreviven oscila entre 1 de cada 3600 y 1 de cada 10.000, siendo esta la segunda aneuploidía más frecuente (3). La trisomía 13, que ocurre en 1 de cada 10.000 a 20.000 nacidos vivos, es la tercera trisomía más frecuente. (4). Según investigaciones realizadas en el Reino Unido y Europa en las últimas dos décadas, las estimaciones previas de prevalencia de T13 en la población oscilan entre 1,9 y 2,8 por 10.000 nacimientos (5).

Con una tasa global de nacimiento de 1/400, las aneuploidías cromosómicas sexuales son relativamente comunes. Estas alteraciones cromosómicas sexuales se han relacionado con varias enfermedades, como el síndrome de Klinefelter (1/500 en varones), el síndrome de Turner o monosomía X (1/2000), la trisomía X (1/1000) y el síndrome de Jacob (1/1000). Aproximadamente el 99% de las concepciones con monosomía X sufren un aborto espontáneo durante el embarazo. (6).

Las pruebas prenatales no invasivas (NIPT) representan un avance significativo en la detección de anomalías genéticas prenatales, ofreciendo una alternativa segura y eficaz a los métodos invasivos tradicionales. La diversidad de tecnologías NIPT, desde la secuenciación del genoma completo hasta el polimorfismo de un solo nucleótido y el análisis de microarrays, ha demostrado una alta precisión en la detección de aneuploidías comunes, trisomías cromosómicas sexuales, microdeleciones y enfermedades monogénicas (7).

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Las pruebas prenatales no invasivas (NIPT, por sus siglas en inglés) son ampliamente utilizadas porque pueden detectar aneuploidías cromosómicas del feto con gran precisión. Las pruebas prenatales no invasivas reducen el número de procedimientos que son invasivos para realizar estas pruebas fetales con el fin de obtener un diagnóstico genético prenatal. La NIPT se basa en la secuenciación del genoma completo (WGS, por sus siglas en inglés) o en la secuenciación dirigida del ADN libre de células (cfADN, por sus siglas en inglés) obtenido mediante muestras de sangre periférica de la mujer gestante. El análisis computacional de los datos de secuenciación resultantes se utiliza para encontrar lecturas de secuenciación excesivas o deficientes en cromosomas específicos. Esto proporciona información clínica sobre la posible aneuploidía del feto (8).

La proporción de ADN fetal, representa el porcentaje de ADN fetal libre de células en relación con el total de ADN libre circulante en el plasma materno, lo cual tiene un impacto en la sensibilidad de la prueba. En promedio, la fracción fetal de ADN se sitúa en el 10,0%, aunque puede variar entre el 6,0% y el 20%. La fracción fetal puede ser influenciada por múltiples factores, siendo la edad gestacional el factor más significativo, mostrando una correlación positiva con la fracción fetal en el plasma materno. Otros factores que pueden afectarla incluyen el peso materno, embarazos múltiples, origen étnico y la presencia de aneuploidías fetales (9).

La estimación de la fracción fetal es un componente importante de las pruebas prenatales no invasivas. Debido a que el ADN fetal celular es más corto que el materno, la técnica basado en el tamaño, evalúa principalmente las proporciones relativas de fragmentos de ADN fetal cortos (100-150pb) y largos (163-169 pb) para predecir la fracción fetal. El método basado en el tamaño realiza una secuenciación poco profunda del ADN plasmático materno y es relativamente preciso en comparación con la NIPT tradicional (10).

Tipos de NIPT tecnologías

Las tecnologías de análisis más utilizadas comercialmente son:

Secuenciación Masiva Paralela (MPSS)

Se trata de la amplificación y secuenciación del ADN fetal y materno presentes en el plasma de la madre mediante un recuento absoluto de las lecturas de secuencia de los cromosomas de interés. Esta secuenciación masiva paralela tiene la ventaja de no requerir una separación del ADN fetal del materno. Por lo que esta técnicaa tiene un valor predictivo positivo para la detección de aneuplodías. Es capaz de analizar múltiples muestras diferentes mediante el uso de fragmentos de ADN con códigos de barras, lo cual se basa en secuencias cortas de oligonucleótidos sintéticos. Cabe destacar que el rendimiento del multiplexado depende en gran medida de la fracción fetal, en la cual requiere un mínimo del 4%. Esta prueba posee un costo elevado y requiere el conteo de lecturas utilizando un cromosoma de referencia (11).

Polimorfismo de un solo nucleótido

La reciente disponibilidad de un cribado prenatal no invasivo basado en el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) para distinguir entre gemelos dicigóticos y monocigóticos y medir las fracciones fetales individuales en embarazos dicigóticos ofrece la oportunidad de caracterizar mejor la distribución de la fracción fetal en gemelos monocigóticos y dicigóticos. El objetivo de este estudio era proporcionar esta información basándose en una gran cohorte de embarazos gemelares dicigóticos y monocigóticos (12).

Esta prueba sirve para situaciones en las que las proporciones puedan desviarse de lo esperado, como es el emabrazo múltiple o gemelos desvanecidos. Las técnicas que se basan por completo en un número de lecturas de secuenciación sin distinguir genotipos fetal o materno no son confiables, por lo que, esta prueba distingue entre el genotipo materno y uno o más genotipos de los fetos. Esta prueba puede cuantificar la fracción fetal y examinar patrones alélicos para encontrar aneuploidías en un solo procesamiento (13).

Tecnología Microarray

El análisis de microarrays cromosómicos incluye hibridación genómica comparativa basada en arrays (aCGH) y microarrays de polimorfismo de nucleótido único (SNP). También se conoce como tecnología de "cariotipo molecular". El microarray cromosómico puede encontrar fragmentos anómalos con precisión, mostrar genes afectados y ayudar a identificar genes relacionados con enfermedades gracias a su alta resolución, eficiencia y sensibilidad. El análisis del cariotipo cromosómico utiliza

"células fetales" como muestra de prueba y se reconoce como el patrón oro para el diagnóstico genético prenatal del número cromosómico anómalo, la deleción o duplicación de fragmentos grandes, la reordenación y la inversión (14).

Amplificación del Círculo Rodante

El método de amplificación de círculo rodante, se basa en que los fragmentos del ADN fetal libre se hibridan con sondas hechas para formar complejos circulares de ADN y se replican por un mecanismo de enrollamiento para así formar productos de replicación. La ventaja de esta tecnología es que el proceso del laboratorio y la complejidad del mismo resulta ser más sencillo y rentable, con una entrega más rápida. Sin embargo, esta tecnología no puede medir simultáneamente la fracción fetal, lo cual es una consideración que afecta a la precisión de este ensayo. Esta tecnología, en la actualidad, es utilizada para la detección de la trisomía 13,18 y 21 (15).

Tecnología TACS

Analiza los fragmentos originales del ADN fetal libre celular extraídos de la sangre materna, lo que va a juntar la información adicional a los procesos de análisis bioinformático, por lo que permite mitigar con mejor precisión los posibles sesgos de enriquecimiento que pueden afectar a la representación de los cromosomas en la muestra. En la actualidad es utilizado para las pruebas de trisomías 13, 18, 21 y síndromes de microdeleción específicos (16).

Implementación Clínica y Manejo

Aneuploidías Comunes

EL uso de las pruebas no invasivas prenatales ha aumentado para las anomalías cromosómicas, tales como la trisomía 13, 18 y 21, tanto en poblaciones de alto y bajo riesgo (17). Las pruebas NIPT para los cromosomas 13, 18 y 21 son muy fiables. Las pruebas prenatales no invasivas utilizando ADN fetal celular libre en sangre materna en embarazos únicos, la tasa de detección fue superior al 99% para fetos con trisomía 21, al 98% para trisomía 18 y al 99% para trisomía 13, con una tasa combinada de falsos positivos del 0,13% (18).

Aneuploidías Cromosómicas Sexuales

Las alteraciones cromosómicas causadas por la pérdida o la ganancia de uno o más cromosomas sexuales se conocen como aneuploidías cromosómicas sexuales. Las aneuploidías cromosómicas sexuales se asocian con enfermedades genéticas como el

síndrome de Turner (45, X), la trisomía X (47, XXX), el síndrome de Klinefelter (47, XXY) y el síndrome de Jacob (47, XYY). Las pruebas prenatales no invasivas se utilizan con frecuencia para identificar la aneuploidía fetal (19).

Microdeleciones y Microduplicaciones

Las microdeleciones y microduplicaciones son anomalías estructurales muy pequeñas que no pueden detectarse mediante el análisis cromosómico microscópico convencional (20). Existen más de 2100 variaciones de número de copias conocidas, las cuales son extremadamente raras. La prevalencia de la microdelección más común, es el síndrome de DiGeorge. A diferencia de las trisomías, la tasa de microdeleciones es independiente de la edad materna. Estas alteraciones son difíciles de detectar con el ADN fetal celular libre debido a su tamaño inferior. Por lo tanto, en el mejor de los casos, el 0,1 - 11 % de las variaciones de número de copias patológicas se detectan actualmente mediante ADN fetal libre (21).

Aneuploidías Autosomales Raras

Las aneuploidías autosómicas raras (RAT) son aneuploidías cromosómicas que afectan a cromosomas distintos de los 13, 18, 21 y los cromosomas sexuales. En la mayoría de los casos, las aneuploidías autosómicas raras se limitan a la placenta, concretamente al tejido citotrofoblástico. Actualmente, las aneuploidías autosómicas raras tienen consecuencias clínicas poco estudiadas y se requieren estudios más amplios con datos de seguimiento para determinar su importancia clínica (22).

Enfermedades Monogénicas

En cuanto a las enfermedades monogénicas, la acondroplasia fue la primera que se detectó mediante la prueba NIPT y se introdujo en la práctica clínica. El rango de enfermedades monogénicas ha crecido desde entonces, incluyendo el síndrome de Cruzon, la displasia tanatofórica, la osteogénesis imperfecta, el síndrome de Apert, la fibrosis quística, la distonía de torsión, el síndrome de Fraser y muchas otras. Con el avance de la secuenciación de nueva generación, tradicionalmente se ha podido describir el ADN fetal libre de células en el plasma materno. La detección de condiciones monogénicas es difícil, especialmente cuando se trata de alelos heredados maternalmente. Esto se debe a que este alelo heredado es genéticamente idéntico a uno de los alelos maternos del ADN fetal celular libre. Como resultado, es difícil observar directamente los alelos heredados maternalmente. A pesar de que la detección mediante NIPT de enfermedades

monogénicas de herencia paterna ya está disponible, no puede decirse lo mismo de enfermedades de herencia materna (23).

Posibles Alteraciones en la NIPT

Síndrome del Gemelo Evanesciente

El síndrome del gemelo evanescente, es la reducción espontánea de un feto mientras está en el útero, es uno de los efectos más drástico de los gemelos. En el 36% de los gemelos, el comienzo se da antes de la semana 12 de embarazo, las pruebas prenatales de aneuploidía cromosómica son esenciales para los embarazos con síndrome de gemelo evanescente, el asesoramiento genético para los embarazos con este síndrome, por lo que ha sido un desafío debido a la falta de métodos de cribado prenatal confiables (24). Sin embargo, cualquier semana de embarazo puede dar lugar a este síndrome, aunque es más común en el primer trimestre y se da por una aneuploidía cromosómica (25).

Embarazo Gemelar

Se ha demostrado que la detección T21 tiene una sensibilidad del 99% y una especificidad del 100% en embarazos gemelares, mientras que la detección T18 tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 100%. En el embarazo gemelar, el cribado combinado de translucencia nucal (TN) para la T21 tiene una sensibilidad del 89,3% y una especificidad del 94,6% en comparación con el cribado serológico tradicional al inicio del embarazo. Para estimar el riesgo de aneuploidía de cada feto, se utiliza la tecnología polimorfismo de un solo nucleótido para determinar las regiones genómicas de los gemelos fraternos, así como la proporción de ADN de cada feto (26).

NIPT y el Primer Trimestre del Embarazo

Las NIPT son reconocidas por ser la prueba de cribado más específica y sensible para identificar aneuploidías fetales más comunes. En la actualidad existen dos enfoques primordiales para el uso de NIPT en el cribado temprano de aneuploidías durante el embarazo. En primer lugar, se ofrece la NIPT a todas las mujeres embarazadas sin importar su edad materna o factores de riesgo previos, debido a que el análisis del ADN circulante fetal en sangre materna es altamente sensible y específico para detectar aneuploidías comunes. Esta estrategia se realiza como una prueba de cribado de primera línea en la semana 10 de gestación. Cuando la prueba muestra resultados negativos o no concluyentes, los resultados de la ecografía de seguimiento pueden proporcionar orientación para la gestión posterior (27).

El segundo enfoque se basa en el uso de la NIPT como una prueba de cribado contingente al grupo de mujeres que tengan un mayor riesgo de aneuploidía, utilizando los resultados de cribado del primer trimestre como base. Esta estrategia adicional mejora aún más la detección de aneuploidías y reduce la tasa de falsos positivos de la NIPT, debido a la mayor incidencia de aneuploidías en ese grupo preseleccionado. No obstante, la principal desventaja de esta estrategia es la posibilidad de que se retrasen los resultados del diagnóstico hasta el segundo trimestre en casos donde la prueba de cribado resulte no concluyente (28).

Tabla 1: Comparación del uso de las tecnologías de las NIPT.

Tipos de Metodología	Tecnología de Genoma completo	Polimorfismos	Microarray	Círculo
Aneuploidías Comunes	X	X	X	X
Aneuploidías Cromosómicas Sexuales	X	X	X	
Microdeleciones	X	X	X	
Medición de la Fracción Fetal	X	X	X	
Análisis del AND fetal celular libre	X			
Embarazos gemelares	X	X	X	

Fuente: Kypri E. et. al. Non-invasive prenatal screening tests – Update 2022. Journal of Laboratory Medicine. 2022 (18).

CAPÍTULO III

OBJETIVOS

Objetivo general: Presentar los avances de uso de las pruebas no invasivas pre natales para el diagnóstico cribado genético.

Objetivos específicos:

- Conocer los distintos tipos actuales de las pruebas no invasivas prenatales.
- Explicar cual es el manejo clínico de las pruebas no invasivas prenatales.

CAPÍTULO IV

MÉTODOLOGÍA

Tipo de Investigación.

Revisión Bibliográfica

Método Búsqueda

La presente revisión bibliográfica se realizó mediante la búsqueda de documentos bibliográficos de índole científico publicados en los últimos cinco años hasta la actualidad basados en estudio de pruebas prenatales no invasivas, ADN fetal celular libre y anomalías genéticas prenatales, de bases de datos confiables como PubMed, Scopus y Springer, mediante palabras claves en base al Medical Subject Headings (MeSH) logrando un estudio selectivo tanto en idioma español como inglés, además sin corpóreo operadores lógicos de búsqueda AND, OR y NOT para la selección y obtención de los artículos de calidad científica según Scimago Journal & Country Rank.

Criterios de Inclusión y Exclusión.

Los criterios de inclusión fueron:

- Artículos de alta calidad, englobados dentro del cuartil Q1-Q2.
- Artículos originales, revisiones bibliográficas, meta análisis, revisiones sistemáticas.
- Artículos publicados en idioma español e inglés.
- Artículos publicados en las fechas de abril 2019 a agosto del 2023
- Artículos que describan la sensibilidad y especificidad únicamente de las pruebas prenatales no invasivas.
-

Los criterios de exclusión fueron:

- Artículos de conflictos de interés.
- Estudios incompletos.
- Artículos sin lectura completa.
- Páginas médicas de internet.
- Artículos que no describían la enfermedad detectada mediante el uso de las pruebas prenatales no invasivas.
- Artículos publicados en sitios web sin carácter científico.
- Artículos que no redacten argumento al tema a investigar.

Estrategia de búsqueda.

Con la finalidad de obtener diversos artículos de interés para la investigación, se utilizó términos de búsqueda como, en español: “Pruebas prenatales no invasivas”, “Acidos Nucleicos Celulares Libres”, “Enfermedades genéticas” y en inglés: “Noninvasive Prenatal Testing”, “Cell-Free Nucleic Acids”, y “Genetic Disease, Inborn”. Además, se empleó la utilización de operadores booleanos como “AND”

Selección de Estudios.

La selección de estudio se realizó con ayuda del director de tesis, quien con su experiencia me orientó a elegir artículos específicos del tema y relacionados basándonos en los criterios de inclusión y exclusión anteriormente expuestos, aquellos que fueron resultado de la búsqueda en bases de datos científicas reconocidas. Se llegó a un total de 94 artículos en referencia a la actualización de detección de alteraciones genéticas mediante las pruebas no invasivas prenatales; mediante estos artículos se realizó un filtrado incluyendo a 23 artículos de los cuales después de aplicar los criterios de inclusión y la revisión de los mismos, se obtuvo un total de 7 artículos.

Extracción de la Información

Se logró la extracción de la información en tablas de recopilación donde consta: número, año, lugar, revista, cuartil, tipo de investigación, población y resultados, basados al tema de pruebas prenatales no invasivas, sensibilidad y especificidad de las pruebas prenatales no invasivas y anomalías genéticas prenatales.

Ver ANEXO.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

Xue H., et. al. (29) Detectaron microdeleciones o microduplicaciones en su investigación utilizando una tecnología de secuenciación de genoma completa. Este estudio encontró ocho casos de alto riesgo de síndrome de DiGeorge, cinco de alto riesgo de síndrome de microduplicación 22q11.2, seis de síndromes de Prader-Willi/Angelman, cuatro de síndrome de Cri-du-chat y cuatro de síndrome de delección 1p36. De los ocho casos sospechosos de síndrome de DiGeorge, seis fueron verdaderos y dos falsos, lo que arrojó un valor predictivo positivo del 75%. De los cinco casos sospechosos del síndrome de microduplicación 22q, 4 fueron positivos y 1 falso, lo que arrojó un valor predictivo positivo del 80%. En los seis casos sospechosos de síndromes de Prader-Willi/Angelman, se encontraron tres resultados positivos verdaderos y tres resultados negativos falsos. En los cuatro casos sospechosos de Cri-Du-Chat, se encontraron dos resultados positivos verdaderos y dos resultados negativos falsos. Finalmente, se descubrió que cuatro casos identificados como delección 1p36 eran falsos positivos.

Martin K., et al. (30) Realizaron un estudio que buscaba observar las aneuploidias cromosómicas sexuales y el sexo del feto utilizando la tecnología de polimorfismo de un solo nucleótido. Obtuvieron una sensibilidad del 83,3%, una especificidad del 99,90% y un Valor Positivo Predictivo del 22,7% para la detección de la monosomía X. El caso no identificado tenía una fracción fetal del 5,7%, en comparación con la media del 9,3% en la cohorte. La sensibilidad y especificidad de la trisomía 47,XXX en mujeres fueron del 60% y 99,98% respectivamente. Se encontró una sensibilidad del 50% y una especificidad del 99,98% para la trisomía 47,XXY. Se logró una sensibilidad del 85,7 % y una especificidad del 100 % para la trisomía 47,XYY. Se encontró una sensibilidad del 70,4%, una especificidad del 99,96% y un Valor Positivo Predictivo del 82,6% para cualquier trisomía cromosómica sexual. 8 falsos negativos tenían fracciones fetales del 5,5% al 8,2%, frente a una media del 9,3% en toda la cohorte. Se identificaron 7215 mujeres y 7271 varones en cuanto a la concordancia con el sexo fetal, y los resultados fueron 100% concordantes con el cribado de cfADN.

Gromus U., et. al. (31) Utilizaron la tecnología NIPT de amplificación del círculo rodante para determinar el sexo del feto y las aneuploidias comunes. Los resultados de la prueba demostraron una sensibilidad del 100 % para el análisis T21, una sensibilidad del 100 %

para el análisis T18 y una sensibilidad del 100 % para cada análisis. Las especificidades fueron superiores al 99 % para cada trisomía, el 99,5 % para T21, el 99,5 % para T18 y el 99,7 % para T13. No se encontraron resultados falsos negativos (FNR: 0%), mientras que las tasas de falsos positivos fueron relativamente bajas (FPR: 0,24% para T21, 0,47% para T18 y 0,24% para T13). La precisión de la evaluación del sexo fetal fue del 98,80%.

Mohan P., et. al. (32) En su estudio, utilizaron la tecnología polimorfismo de un solo nucleótido para identificar enfermedades monogénicas; de 2208 mujeres, 125 recibieron un resultado positivo (5,7%). En las derivaciones con antecedentes familiares de un trastorno del panel (20/132 [15,2%]), o una indicación primaria de una anomalía fetal de los huesos largos (60/178 [33,7%]), anomalía craneofacial fetal (6/21 [28,6%]), anomalía linfática fetal (20/150 [13,3%]) o defecto cardíaco fetal importante, se registraron tasas elevadas de resultados positivos de la prueba. De los 125 casos positivos, 67 (53,6%) recibieron información de seguimiento y ninguno resultó falso positivo. No se encontraron casos falsos negativos.

Geppert J., et al. (33) Realizaron una revisión sistemática y meta-análisis para la tecnología microarray, con el objetivo de detectar anomalías frecuentes utilizando esta técnica. Para la trisomía 21, en los cinco estudios realizados, hubo 186 verdaderos positivos, 2887 verdaderos negativos, 0 falsos positivos y 1 falso negativo. La sensibilidad agrupada y la especificidad agrupada fueron del 99,5%. En los cinco estudios que examinaron la trisomía 18, se encontraron 42 verdaderos positivos, 3030 verdaderos negativos, 1 falso positivo y 1 falso negativo. En conjunto, los cinco estudios mostraron una sensibilidad del 97,7% y una especificidad del 99,97%. Hubo 19 verdaderos positivos, 3054 verdaderos negativos, 1 falso positivo y 0 falsos negativos en la trisomía 13. En conjunto, los cinco estudios demostraron una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,97%.

Bajka A., et. al. (34) Realizaron un estudio en 7549 mujeres embarazadas utilizando la técnica de polimorfismo de un solo nucleótido. La sensibilidad para cada trisomía en aneuploidías comunes fue del 99,9 %. Para T21, T18 y T13, la especificidad fue del 99,9 %, respectivamente. La sensibilidad del gemelo evanescente fue del 99,99%, mientras que la especificidad fue del 99,90%. Los porcentajes de detección de microdeleciones para sensibilidad y especificidad fueron del 99,9% respectivamente.

Khalil A., et. al. (35) Investigaron los embarazos gemelares y descubrieron cuán beneficioso es el uso de pruebas prenatales no invasivas. En el cual no se encontraron resultados falsos positivos ni falsos negativos para la trisomía 21 ni la trisomía 13, pero se encontró un resultado falso negativo y uno falso positivo para la trisomía 18. La tecnología de polimorfismo de un solo núcleo demostró una tasa de detección del 100% para la trisomía 21, del 0% para la trisomía 18 (n=1, que fue un falso negativo) y del 100% para la trisomía 13. Las tasas de falsos positivos de 0 T21, 0,10% T18 y 0 T13 fueron las correspondientes.

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

A partir de los datos presentados por varios autores sobre las pruebas prenatales no invasivas, se evidencia una alta variabilidad en la efectividad y precisión de estas pruebas en la detección de anomalías genéticas. Primero, el estudio de Xue H. et al. (29) demuestra resultados prometedores en la detección de microdeleciones y microduplicaciones asociadas a varios síndromes. Aunque muestran una precisión relativamente alta, se observa una proporción notable de falsos positivos en algunos síndromes específicos, lo que subraya la necesidad de mejoras para evitar diagnósticos erróneos.

Por otro lado, la investigación de Gromus U. et al. (31) destaca la alta sensibilidad y especificidad para las aneuploidías comunes y el sexo fetal. La ausencia de falsos negativos es alentadora, aunque se señala la existencia de tasas bajas pero presentes de falsos positivos, lo que puede generar preocupación y estrés innecesario en los pacientes. El estudio de Mohan P. et al. (32) enfocado en enfermedades monogénicas indica que la prueba tiene una tasa significativa de resultados positivos, especialmente cuando hay antecedentes familiares de trastornos genéticos. Sin embargo, la falta de seguimiento completo de los casos positivos limita la evaluación completa de la precisión de la prueba.

En contraste, Khalil A. et al. (35) exploraron pruebas en embarazos gemelares y mostraron tasas de falsos positivos y negativos muy bajas para algunas trisomías. Aunque la detección de la trisomía 18 tuvo una tasa de falsos negativos preocupante, la precisión general fue alta.

Para finalizar, las pruebas prenatales no invasivas representan avances significativos, pero aún requieren refinamiento para garantizar una detección más precisa y confiable de las anomalías genéticas prenatales.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

- Las pruebas prenatales no invasivas han marcado un avance crucial en el diagnóstico genético prenatal al detectar aneuploidías cromosómicas y microdeleciones. A pesar de los logros, persisten desafíos como falsos positivos que requieren mejoras en la precisión. Aunque muestran alta sensibilidad para aneuploidías comunes, las tasas bajas de falsos positivos necesitan atención. Estas pruebas prometen revolucionar la detección temprana de anomalías genéticas, pero requieren mayor perfeccionamiento para su fiabilidad.
- La evolución tecnológica ha generado una diversidad de NIPT, desde secuenciación genómica completa hasta polimorfismo de un solo nucleótido, cada una con ventajas y limitaciones particulares. Múltiples técnicas, como el polimorfismo de un solo nucleótido, han demostrado alta sensibilidad y especificidad en la detección de aneuploidías comunes y el síndrome del gemelo evanescente. Aunque ofrecen un amplio espectro diagnóstico, es crucial mejorar precisión y reducir falsos positivos para garantizar su efectividad clínica.
- La integración más amplia de las NIPT en la atención prenatal es evidente en su evolución clínica. A pesar de los avances en detección de aneuploidías y microdeleciones, se requiere un seguimiento riguroso de los resultados positivos para validar precisión y fiabilidad. Evaluar antecedentes familiares y razones primarias mejora precisión en enfermedades monogénicas. Aunque útiles en embarazos gemelares, se necesitan mejoras para reducir falsos negativos, especialmente en la detección de trisomía 18. El futuro implica perfeccionar estas pruebas, entender sus limitaciones e integrar prácticas más sólidas en el diagnóstico prenatal.

BIBLIOGRAFÍA

Referencias:

1. Martini J, Bidondo MP, Duarte S, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. Prevalencia del síndrome de Down al nacimiento en Argentina. *Salud Colect.* 2019;15:e1863.
2. Silva C, Ferreira MC, Saraiva J, Cancelinha C. Trisomy 18-when the diagnosis is compatible with life. *Eur J Pediatr.* 2022;181(7):2809–19.
3. Balasundaram P, Avulakunta ID. Edwards Syndrome. StatPearls Publishing; 2023.
4. Noriega MA, Siddik AB. Trisomy 13. StatPearls Publishing; 2022.
5. Goel N, Morris JK, Tucker D, Walle HEK, Bakker MK, Kancherla V, et al. Trisomy 13 and 18—Prevalence and mortality—A multi-registry population based analysis. *Am J Med Genet A.* 2019;179(12):2382–92.
6. Margiotti K, Cesta A, Dello Russo C, Cima A, Barone MA, Viola A, et al. Cell-free DNA screening for sex chromosomal aneuploidies in 9985 pregnancies: Italian single experience. *BMC Res Notes.* 2020;13(1):167.
7. Pös O, Budiš J, Szemes T. Recent trends in prenatal genetic screening and testing. *F1000Res* 2019;8:764.
8. Paluoja P, Teder H, Ardeshirdavani A, Bayindir B, Vermeesch J, Salumets A, et al. Systematic evaluation of NIPT aneuploidy detection software tools with clinically validated NIPT samples. *PLoS Comput Biol.* 2021;17(12):e1009684.
9. Hou Y, Yang J, Qi Y, Guo F, Peng H, Wang D, et al. Factors affecting cell-free DNA fetal fraction: statistical analysis of 13,661 maternal plasmas for non-invasive prenatal screening. *Hum Genomics.* 2019;13(1):62.
10. Shi J, Zhang R, Li J, Zhang R. Size profile of cell-free DNA: A beacon guiding the practice and innovation of clinical testing. *Theranostics.* 2020;10(11):4737–48.
11. Alberry, MS, Aziz E, Ahmed SR, Abdel-Fattah S. Non invasive prenatal testing (NIPT) for common aneuploidies and beyond. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;258:424–9.
12. Hedriana H, Martin K, Saltzman D, Billings P, Demko Z, Benn P. Cell-free DNA fetal fraction in twin gestations in single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening. *Prenat Diagn.* 2020;40(2):179–84.

13. Kamath V, Chacko MP, Kamath MS. Non-invasive prenatal testing in pregnancies following assisted reproduction. *Curr Genomics*. 2022;23(5):326–36.
14. Jiang M, Huang S, Ma X, Xie P, Ren L, Jin Q, et al. A three-year prospective study assessing the application of chromosomal microarray analysis in 576 high-risk pregnant women. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:1533346.
15. Ericsson O, Ahola T, Dahl F, Karlsson F, Persson F, Karlberg O, et al. Clinical validation of a novel automated cell-free DNA screening assay for trisomies 21, 13, and 18 in maternal plasma. *Prenat Diagn*. 2019;39(11):1011–5.
16. Kypri E, Ioannides M, Touvana E, Neophytou I, Mina P, Velissariou V, et al. Non-invasive prenatal testing of fetal chromosomal aneuploidies: validation and clinical performance of the veracity test. *Mol Cytogenet*. 2019;12(1):34.
17. Gil MM, Galeva S, Jani J, Konstantinidou L, Akolekar R, Plana MN, et al. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):734–42.
18. Kypri E, Ioannides M, Achilleos A, Koumbaris G, Patsalis P, Stumm M. Non-invasive prenatal screening tests – update 2022. *Journal of Laboratory Medicine*. 2022;46(4):311–20.
19. Luo Y, Hu H, Zhang R, Ma Y, Pan Y, Long Y, et al. An assessment of the analytical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) in detecting sex chromosome aneuploidies: 34,717-patient sample in a single prenatal diagnosis Centre in China. *J Gene Med*. 2021;23(9):e3362.
20. Riera B. Cell-free DNA in plasma: Beyond trisomy 21. 2019.
21. Vega E. Detección prenatal de anamoiás genéticas por análisis en sangre maternal. Facultad de Medicina Universidad Decantabria. 2020.
22. 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: Rare autosomal trisomies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(4):458–67.
23. Suciú ID, Toader OD, Galeva S, Pop L. Non-invasive prenatal testing beyond trisomies. *J Med Life*. 2019;12(3):221–4.
24. Zou Y, Cui L, Xue M, Yan J, Huang M, Gao M, et al. Applications of noninvasive prenatal testing in vanishing twin syndrome pregnancies after treatment of

- assisted reproductive technology in a single center. *Prenat Diagn*. 2021;41(2):226–33.
25. Najafi K, Gholami S, Moshtagh A, et al. Chromosomal aberrations in pregnancy and fetal loss: Insight on the effect of consanguinity, review of 1625 cases. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2019;7(8):e820.
 26. Chen Y, Yang F, Shang X, Liu S, Li M, Zhong M. A study on non-invasive prenatal screening for the detection of aneuploidy. *Ginekol Pol*. 2022;93(9):716–20.
 27. Stumm M, Isau M. Aktuelle und künftige pränatale genetische Analysemethoden – vom Chromosom zum Genom. *Gynakologe*. 2020;53(3):152–9.
 28. Kozłowski P, Burkhardt T, Gembruch U, Gonser M, Kahler C, Kagan KO, von Kaisenberg C, Klaritsch P, Merz E, Steiner H, Tercanli S, Vetter K, Schramm T (2019) DEGUM, OGUM, SGUM and FMF Germany recommendations for the implementation of first-trimester screening, detailed ultrasound, cell-free DNA screening and diagnostic procedures. *Ultraschall Med* 40(2):176–193.
 29. Xue H, Yu A, Lin M, Chen X, Guo Q, Xu L, et al. Efficiency of expanded noninvasive prenatal testing in the detection of fetal subchromosomal microdeletion and microduplication in a cohort of 31,256 single pregnancies. *Sci Rep* 2022;12.
 30. Martin K, Dar P, MacPherson C, Egbert M, Demko Z, Parmar S, et al. Performance of prenatal cfDNA screening for sex chromosomes. *Genet Med* 2023;25:100879.
 31. Gormus U, Chaubey A, Shenoy S, Wong YW, Chan LY, Choo BP, et al. Assessment and clinical utility of a non-next-generation sequencing-based non-invasive prenatal testing technology. *Curr Issues Mol Biol* 2021;43:958–64.
 32. Mohan P, Lemoine J, Trotter C, Rakova I, Billings P, Peacock S, et al. Clinical experience with non-invasive prenatal screening for single-gene disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022;59:33–9.
 33. Geppert J, Stinton C, Johnson S, Clarke A, Grammatopoulos D, Taylor-Phillips S. Antenatal screening for fetal trisomies using microarray-based cell-free DNA testing: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn* 2020;40:454–62.
 34. Bajka A, Bajka M, Chablais F, Burkhardt T. Audit of the first > 7500 noninvasive prenatal aneuploidy tests in a Swiss genetics center. *Arch Gynecol Obstet* 2022;305:1185–92.

35. Khalil A, Archer R, Hutchinson V, Mousa HA, Johnstone ED, Cameron MJ, et al. Noninvasive prenatal screening in twin pregnancies with cell-free DNA using the IONA test: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225:79.e1-79.e13.

ANEXOS

N	Autor	Año	Lugar	Revista	Q	Tipo de Investigación	Población	Resultados
1	Huili Xue, Aili Yu, Min Lin, Xuemei Chen, Qun Guo, et. al.	2022	Fujian, China	Scientific Reports	Q1	Estudio Observacional	31256	El 75% del síndrome de DiGeorge (DGS) y el 80% de la microduplicación 22q11 eran valores positivos predictivos para los síndromes de microdelección/microduplicación conocidos. 22 por ciento, síndrome de Prader-Willi y 50 por ciento cri-du-chat.
2	Kimberly Martin, et. al.	2023	Estados Unidos	Genetics in Medicine	Q1	Estudio Observacional	20193	Usando la tecnología de polimorfismo de un solo nucleótido, la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del ADN fetal libre celular fueron del 83,3%, 99,9% y 22,7% para la monosomía X, y del 70,4%, 99,9% y 82,6% para las trisomías cromosómicas sexuales, respectivamente.
3	Uzay Gormus, Alka Chaubey, Suresh Shenoy, et. al.	2021	Malasia, Canada	Current Issues in Molecular Biology	Q2	Estudio Observacional	831	El estudio encontró que la replicación en círculo rodante es una tecnología muy efectiva para evaluar clínicamente las aneuploidías fetales; tiene una sensibilidad del 100% para los análisis T21, del 100,00% para los análisis T18 y del 100,00% para los análisis T13.
4	P. Mohan. Et. al.	2022	Estados Unidos	Ultrasounds in Obstetrics and	Q1	Estudio Observacional	2208	Las derivaciones con antecedentes familiares de un trastorno del panel tuvieron altas tasas de resultados positivos

				Gynecology y				(20/132 [15,2%]), o una indicación primaria de una anomalía fetal de los huesos largos (60/178 [33,7%]), anomalía craneofacial fetal (6/21 [28,6%]), anomalía linfática fetal (20/150 [13,3%]) o defecto cardíaco fetal importante (4/31 [12,9%]). No se encontraron casos falsos negativos.
5	Julia Geppert. Et. al.	2019	Estados Unidos	Prenatal Diagnosis	Q2	Revisión sistemática y Meta análisis	3074	La sensibilidad de las pruebas de cfADN basadas en microarrays para la trisomía 21 fue del 99,5%, la trisomía 18 del 97,7% y la trisomía 13 del 100%.
6	Bajka Anahita et. al.	2022	Suiza	Archives of Gynecology and Obstetrics	Q2	Estudio Observacional	7549	La sensibilidad de la prueba NIPT para cada trisomía fue del 99,90 %, con una especificidad del 99,98 % para la T21, del 99,98 % para la T18 y del 99,94 % para la T13. La tasa de falsos positivos para la T21 fue del 0,10%, la T18 del 0,02% y la T13 del 0,06%.
7	Khalil Asma et. al.	2021	Inglaterra	American Journal of Obstetrics and Gynecology y	Q1		1003	No se encontró ningún resultado falso positivo o falso negativo para la trisomía 21 o la trisomía 13, pero sí se encontró un resultado falso negativo y uno falso positivo para la trisomía 18. La prueba IONA tuvo una tasa de detección del 100% para las trisomías 21, 18 y 13.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

CARLOS ANDRÉS ASTUDILLO ABAD portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0104741780**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“ACTUALIZACIÓN DE DETECCIÓN DE ALTERACIONES GENÉTICAS MEDIANTE LAS PRUEBAS NO INVASIVAS PRENATALES”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **30 de Enero del 2022**

F: 

Carlos Andrés Astudillo Abad
C.I. **0104741780**

www.ucacue.edu.ec