

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS ANTENATALES DE TRISOMÍA 13 Y 18

Jorge Cárdenas Ahumada¹, Alexis Pino López², Pablo Gálvez Ortega³

1. Unidad de UPCE, Servicio de la Mujer y del Recién Nacido, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile

2. Unidad de Ginecología y Pérdida Reproductiva, Servicio de la Mujer y del Recién Nacido, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile.

3. Departamento de Promoción de la Salud de la Mujer y el Recién Nacido, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

RESUMEN

Antecedentes: Chile es uno de los países que tiene la mayor tasa de malformaciones congénitas a nivel latinoamericano, en los últimos años se ha visto un aumento global en la incidencia de Trisomía 18/13, la causa principal es la postergación de la maternidad, realidad vigente en Chile. **Diseño:** Revisión Temática. **Objetivo:** determinar métodos diagnósticos antenatales de las trisomías 18 y 13 mediante la revisión crítica de la literatura científica disponible. **Unidad de análisis:** 10 artículos de investigación **Materiales y métodos:** Búsqueda Bibliográfica: Se revisó la base de datos de Pubmed utilizando las palabras claves: "aneuploidy", "amniocentesis", "trisomy 13", "trisomy 18", se consideraron como sinónimos de las trisomías 13 y 18 las palabras "Patau syndrome" y "Edwards syndrome" respectivamente. Estrategias de Búsqueda: Criterios de selección: cobertura, audiencia, actualidad, novedad y accesibilidad. Metodología de análisis: se realizó a través de las Fichas de Lectura Crítica puestas a disposición por el "Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias" del Departamento de Salud del Gobierno Vasco, el análisis permitió evaluar la "Calidad de la evidencia". **Resultados:** El cribado prenatal en combinación de marcadores blandos en ultrasonido (US), alcanzaría un 100% de tasa de detección de trisomías 18/13 entre las 11 - 13+6 semanas, asimismo el método de DNA libre fetal en sangre materna a partir de las 8 semanas. **Conclusiones:** En Chile se puede mejorar la detección de trisomía 18/13 mediante la pesquisa de marcadores blandos en US entre las 11 y 13+6 semanas.

Palabras Clave: aneuploidía, trisomía 18, trisomía 13, cribado, diagnóstico antenatal

Financiamiento

Autofinanciado

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses.

Recibido

6 de Marzo del 2017

Correspondencia

Académico instructor, Matrón, Departamento de Promoción de la Salud de la Mujer y el Recién Nacido, Facultad de Medicina, Universidad de Chile pablogalvez@med.uchile.cl

Cita bibliográfica

Gálvez Ortega P, Cárdenas Ahumada J, Pino López A. Métodos diagnósticos antenatales de trisomía 13 y 18. Santiago, Chile. Rev Int Salud Matern Fetal. 2017. 2(1): 24 - 33

ABSTRACT

Background: Chile is a country that has the highest rate of congenital malformations in Latin America in recent years has seen an overall increase in the incidence of Trisomy 18/13, the main cause is the postponement of motherhood reality force in Chile. **Study Design:** Thematic Review. **Objective:** To determine prenatal diagnostic methods trisomies 18 and 13 through critical review of the available scientific literature. **Unit of analysis:** 10 research articles. **Materials and methods:** Bibliographic Search: Database of Pubmed was reviewed using the keywords: "aneuploidy", "amniocentesis", "trisomy 13", "trisomy 18", were considered as synonyms of trisomy 13 and 18 the word "Patau syndrome" and "Edwards syndrome" respectively. Search Strategies: Selection criteria: Coverage, Audience, Present, Novelty and Accessibility Analysis methodology: was performed through the Critical Reading Sheets made available by the "Service Health Technology Assessment" Health Department of the Basque Government, the analysis allowed us to evaluate the "quality of evidence". **Results:** Prenatal screening combination of soft markers in ultrasound (US), reach a 100% detection rate of trisomy 18/13 between 11-13 + 6 weeks, also the method of free fetal DNA in maternal blood from 8 weeks. **Conclusions:** In Chile can improve the detection of trisomy 18/13 research by soft markers in US between 11 and 13 + 6 weeks.

Key Words: aneuploidy, trisomy 18, trisomy 13, screening, antenatal diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones fetales congénitas (MFC) representan la segunda causa de muerte fetal en Chile, que varía entre el 20,8 al 24,5%^(1, 2), por detrás de la mortalidad asociada al parto de pretérmino (75-80% principalmente antes de las 32 semanas)⁽³⁾. Se estima que en el mundo 1 de cada 33 lactantes nacen anualmente con alguna malformación. De estos, 270 000 fallecen durante los primeros 28 días de vida.⁽⁴⁾ En Chile la prevalencia al nacer es de 3,1%, tasa superior a todos los países sudamericanos a excepción de Brasil, significando una mortalidad del 0,7-0,8%. Esta cifra es significativamente menor al promedio latinoamericano junto con Argentina, lo que se puede explicar por la calidad de la atención prenatal (PN).⁽⁵⁾ En la incidencia de malformaciones según el sistema involucrado, las malformaciones cardíacas y genitourinarias representan el 21% del total, le siguen las que afectan el sistema nervioso central (SNC) 16% y las musculoesqueléticas, faciales y gastrointestinales con un 5 a 7% cada una.⁽⁶⁾ Frente a esto, se han tomado diversas acciones de prevención destacando la fortificación de harina con ácido fólico que ha disminuido globalmente en 5 años la incidencia de defectos del tubo neural (DTN) entre un 38 a 80%.⁽⁷⁾

Dentro de los factores de riesgo más importantes relacionados con una anomalía congénita encontramos:

Edad materna:

Un estudio realizado por el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) encontró una frecuencia de malformaciones para edad materna mayor a 34 años de 9,6% versus las de menos de 20 años de edad con 7%.⁽⁸⁾ Este resultado es similar a un estudio realizado en Cuba que encontró tasas de malformación para adolescentes (<20 años) de 3,5/1000 nacidos vivos, edad normal (20-35 años) 8,4/1000 y añosa (>35 años) 17,5/1000⁽⁹⁾, al igual que un estudio realizado en Colombia que encontró que las mujeres con edad mayor o igual a 35 años tenían un riesgo 1,19 veces mayor ($p < 0,001$) de tener un hijo con alguna malformación comparado con las menores a 35 años.⁽¹⁰⁾ En Chile se produjo un cambio significativo en la distribución etaria de las madres, producto de la postergación de la maternidad. Las mujeres mayores de 35 años han aumentado a un 14,4%, cifra superior a la del Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) (11,3%), y similar a la de países más desarrollados.⁽¹¹⁾

Tabaquismo materno

Una revisión realizada por Hackshaw, Rodeck y Boniface a 172 artículos en el 2011 asocia al tabaco con un riesgo significativamente mayor para defectos de los sistemas cardiovascular (OR=1,09 IC: 95% 1,02-1,17 $P=0,009$), músculo-esquelético (OR=1,16 IC: 95% 1,05-1,27 $P=0,002$) y el sistema gastrointestinal (OR=1,27 IC: 95% 1,18-1,36 $P < 0,00001$), el rostro excluyendo fisuras orofaciales (OR=1,19 IC: 95% 1,06-1,35 $P=0,0001$), Fisura labial o paladar hendido (OR=1,28 IC: 95% 1,20-1,36 $P < 0,00001$), y criptorquidia (OR=1,13 IC: 95% 1,02-1,25 $p=0,02$), es posible que puede haber un efecto del tabaquismo materno en algunos defectos del SNC, pero la evidencia no es suficientemente clara⁽¹²⁾, lamentablemente el estudio no habla de cantidad de cigarrillos que exponen al riesgo, sólo aclara que existe una dosis dependencia.

Estado nutricional materno:

Un meta-análisis realizado por Stothard, Tennant, Bell y Rankin en el 2009 que incluyó 18 artículos, encontró que las madres obesas comparadas con las madres de Índice de Masa Corporal (IMC) normal, aumentan las probabilidades de embarazos afectados por defectos del tubo neural (OR=1,87 IC: 95% 1,62-2,15), espina bífida (OR=2,24 IC: 95% 1,86 -2,69), anomalías cardiovasculares (OR=1,30 IC: 95% 1,12-1,51), anomalías septales (OR=1,20 IC: 95% 1,09 a 1,31), paladar hendido (OR=1,23 IC: 95% 1,03-1,47), fisura labio-palatina (OR= 1,20 IC: 95% 1,03-1,40), atresia anorrectal (OR=1,48 IC: 95% 1,12-1,97), hidrocefalia (OR=1,68 IC: 95% 1,19-2,36) y anomalías por reducción de extremidades (OR=1,34 IC: 95% 1,03-1,73). El riesgo de gastrosquisis entre las madres obesas se redujo significativamente (OR 0,17, IC 95%, 0,10-0,30). La misma revisión concluye que se necesitan más estudios para confirmar si el sobrepeso materno también está implicado.⁽¹³⁾

Dentro de las malformaciones encontramos un grupo que son consideradas como incompatibles con la vida, por la severidad de la anomalía, las que presentan condiciones ampliamente aberrantes. La mitad de los abortos del primer trimestre son causados por anomalías cromosómicas fetales y el 20% de los abortos del 2ºsegundo trimestre tiene una alteración citogenética⁽¹⁴⁾, algunas son capaces de seguir la gestación hasta concluir el embarazo.

Se habla de anomalías congénitas incompatibles con la vida aquellas en las que el feto no sobrevive después del nacimiento.⁽¹⁵⁾ La Comisión de Bioética de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) ha sugerido como definición de "Anomalía fetal incompatible con la vida" como aquellas anomalías que previsiblemente y/o habitualmente se asocian con la muerte del feto o del recién nacido durante el periodo neonatal, aunque en condiciones excepcionales se ha visto que la supervivencia pueda ser mayor. La misma sociedad estableció para el desarrollo del aborto en su país, cuáles eran las anomalías fetales incompatibles con la vida que no necesitaban de un comité clínico específico para decidir la interrupción del embarazo, dentro de sus marcos legales, ante la eventual presencia de un feto que presente cualquiera de alguna de estas anomalías: Anencefalia / Exencefalia / Acráneo, Hidranencefalia, Holoprosencefalia alobar, Atresia laríngea / Atresia traqueal, Agenesia diafragmática, Agenesia renal bilateral, Patología renal bilateral con secuencia Potter y de comienzo precoz, Ectopia cordis, Pentalogía de Cantrell, Síndrome de bandas amnióticas, Limb-body wall complex, Displasia esquelética letal con hipoplasia torácica y afectación precoz, Cromosomopatías: trisomía 18 (T18), trisomía 13 (T13), trisomía 9, triploidías.⁽¹⁶⁾

La anomalía incompatible con la vida de mayor incidencia es la anencefalia, produciéndose en un 40%, siendo su incidencia mundial 6,06 casos por cada 10 000 nacidos vivos ⁽¹⁷⁾, seguido de agenesia renal bilateral, con una incidencia que varía entre 1:1000 – 4000 casos a nivel mundial, siendo las trisomías 18 y 13 quienes ocupan el tercer lugar. ⁽¹⁸⁾

La T18 es la segunda aneuploidía autosómica más frecuente después de la trisomía 21, con una prevalencia aproximada de 5,05 por cada 10 000 nacimientos. La T13 es la tercer aneuploidía autosómica más frecuente con una prevalencia de 2,16 por 10 000 nacidos. ⁽¹⁹⁾

La importancia del estudio de las T18 y T13 radica en el aumento de la incidencia los últimos años. Debido al alto riesgo de pérdida fetal espontánea, con tasas de pérdida del embarazo que van desde 72% a 87% para el T18, y entre el 49% y el 66% de los embarazos T13⁽¹⁹⁾, su estudio en la literatura está limitada debido al pequeño tamaño de la muestra y las altas tasas de interrupción voluntaria del embarazo tras el diagnóstico prenatal, en los países que tienen como jurisdicción

terminar con el embarazo en caso de diagnóstico de estas trisomías. Un estudio de base en el Reino Unido informó de un aumento en la prevalencia de 0,20 a 0,65 por 1.000 nacidos para la T18 y 0,08-0,23 por cada 1.000 nacimientos para la T13 entre los años 1985 a 2007, siendo una de la causa principal la postergación de la maternidad.⁽²⁰⁾

Para el diagnóstico prenatal de estas aneuploidías se pueden efectuar pruebas invasivas y no invasivas. Las pruebas invasivas son métodos directos para evaluar el cariotipo fetal⁽²¹⁾, dentro de ellas encontramos la amniocentesis, la biopsia de vellosidades coriales (CVS) y la cordocentesis, todas ellas permiten un diagnóstico preciso de la condición fetal, aun así existe el riesgo de pérdida fetal cercano al 1%.⁽²²⁾ Las pruebas no invasivas corresponden a la ultrasonografía (US) y marcadores bioquímicos que no presentan riesgos, sin embargo su sensibilidad es entre 85-90% con una especificidad limitada y falsos positivos del 5%.⁽²³⁾ Buscando aumentar la sensibilidad y especificidad de las pruebas no invasivas nace el método de DNA libre fetal en sangre materna descrito por primera vez por Lo et al⁽²⁴⁾ que ofrece tasas de detección mayores a los métodos convencionales.⁽²⁵⁾

Amniocentesis/biopsia de vellosidades coriales/cordocentesis

En la amniocentesis se analiza el líquido amniótico para obtener DNA fetal desde células descamativas presentes en el líquido amniótico.⁽²¹⁾ La CVS es un procedimiento diagnóstico invasivo de complejidad media en Medicina Materno-Fetal, que consiste en la obtención de vellosidades coriales para estudio cromosómico, molecular y estudios bioquímicos en caso de errores congénitos del metabolismo. Requiere de entrenamiento y experiencia suficientes del operador, así como de su equipo y del laboratorio de Genética, ya que tanto las tasas de obtención del resultado como las de pérdida gestacional estarán relacionadas directamente con estos factores. ⁽²⁶⁾ La técnica de cordocentesis guiada por US se introdujo en 1983 por Daffos y colaboradores y se ha modificado poco desde entonces. La técnica se caracteriza por una tasa de éxito superior al 95%, se demora 3-4 días en obtener el cariotipo fetal y la fiabilidad es muy alta. Solo se pueden obtener muestras de sangre fetal de manera inocua a partir de las 17 o 18 semanas de gestación. Las cordocentesis son transabdominales y guiadas por US. Cuando interviene un operador

adecuadamente preparado, a mediados del segundo trimestre, el promedio de pérdidas fetales es del 1-2%. La ventaja de la cordocentesis sobre la amniocentesis es la prontitud con que se obtiene el cariotipo fetal, tres o cuatro días en comparación con una media de catorce días. Sin embargo, se aplica solamente en los casos de riesgo mayor, por las dificultades y posibles complicaciones inherentes al procedimiento. ⁽²⁷⁾

En una revisión bibliográfica realizada por Agarwal K. y Alfirevic Z, publicada en el año 2012 en la revista *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, analizaron en el grupo de CVS, las tasas de pérdida total en los únicos eran 2,0% (IC 95%, 1,4-2,6) y las tasas antes de 20 semanas de gestación fueron 0,8% (IC 95%, 0,2-1,7). En el grupo de amniocentesis la pérdida total de embarazo únicos fue 1,9% (IC 95%, 1,4-2,5). ⁽²⁸⁾

Ultrasonografía prenatal

Se practica entre las 18 a 20 semanas, puede detectar importantes anomalías estructurales en aproximadamente el 60% de los casos. ⁽²¹⁾ El tamizaje mediante el US depende de la edad gestacional (EG) y sólo 35% de las alteraciones anatómicas se detectaron en 15 000 mujeres estudiadas; en el 17% de éstas se pudieron detectar antes de la semana 24 de gestación, resultando además para su confirmación un gran número de procedimientos invasivos (biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis). ⁽²⁹⁾ Las tasas de detección de T18 y T13 en el segundo trimestre, se han notificado ser 80-86% para T18 y 90-100% para Trisomía 13. ⁽³⁰⁾

Combinado Primer Trimestre

Prueba del primer trimestre se realiza entre 10 y 14 semanas de gestación. Los marcadores utilizados para el cálculo del riesgo son 2 marcadores séricos: PAPP-A y β -hCG libre. El tercer marcador es la translucencia nucal (TN) que se realiza por US. Si solo se tomó en cuenta el marcador ecográfico de TN es un fenómeno transitorio. Usando la medición de TN y la edad materna por sí sola el 68% y 61% de los embarazos afectados puede ser identificado para trisomía 18 y 13 respectivamente, con una tasa de falsos positivos del 0,5% para ambos. Si solo se considera la edad materna, β -hCG and PAPP-A, la tasa de detección aumenta a 80% para trisomía 18, disminuyendo en un 59% para trisomía 13, ambos a su vez tienen una tasa de falsos positivos de 0,5%. Añadiendo la TN a estos

últimos tres marcadores la tasa de detección aumenta a 97% para trisomía 18 y 84% para trisomía 13, manteniendo la tasa de falsos positivos de 0,5% para las dos trisomías. ⁽³¹⁾

Marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos son proteínas que se miden en sangre materna, en las trisomías 18 y 13, β -hCG libre y PAPP-A en el suero materno están disminuidas. En las anomalías de los cromosomas sexuales, β -hCG libre es normal y PAPP-A es baja. En las triploidías diándricas (de procedencia paterna), β -hCG libre se encuentra muy aumentada, mientras que PAPP-A está levemente disminuida. Las triploidías digénicas (de procedencia materna), se asocian a una marcada reducción de β -hCG libre y PAPP-A en el suero materno, la introducción de nuevas técnicas ha hecho posible realizar el cribado combinado en el primer trimestre de la gestación, con marcadores ultrasonográficos y bioquímicos en una sola visita (one-stop clinics for early assessment of fetal risk). ⁽³²⁾

El tamizaje sérico de marcadores bioquímicos tiene un intervalo de falsos negativos de 12 a 23% y falsos positivos de 1,9 a 5,2%. ⁽²⁹⁾

DNA libre fetal en sangre materna

La detección de aneuploidías a partir de DNA fetal presente en la sangre materna es un nuevo método que permite mediante la secuenciación masiva en paralelo de DNA fetal libre en sangre materna, la detección de aneuploidías cromosómicas a partir de la semana 10 de gestación. Es posible ya que se puede detectar mayores cantidades de DNA en el plasma materno del cromosoma fetal triploide, en comparación con los cromosomas de referencia. Un feto con trisomía tiene 50% más de material genético del cromosoma triploide, lo que resulta en aumento de 1 a 10% de la cantidad de DNA libre del cromosoma afectado en plasma materno. ⁽²⁹⁾

La pregunta a responder fue: ¿cuáles son los métodos diagnósticos prenatales descritos por la literatura que detectan las trisomías 18 y 13? Esto, en lo posible, desde una perspectiva costo-efectiva que permita su aplicación en Chile para incluir en el modelo de control pre-natal el concepto de cribado fetal, y permitiendo una garantía real para la ley de aborto (en discusión) en casos de inviabilidad fetal por T18 y T13.

El objetivo de este estudio fue determinar métodos diagnósticos antenatales de las trisomías 18 y 13 mediante la revisión crítica de la literatura científica disponible.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DE ESTUDIO Y BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Revisión temática donde se revisó la base de datos de Pubmed utilizando las siguientes palabras claves: "aneuploidy", "amniocentesis", "trisomy 13", "trisomy 18", aleatorizando los conceptos "screening", "ultrasonographic" y "diagnosis", se consideraron como sinónimos de las trisomía 13 y 18 las palabras "Patau syndrome" y "Edwards syndrome" respectivamente, todas estas palabras incluidas en el Index Medicus, National Library of Medicine, USA.

De las combinaciones anteriores la que arrojó más resultados fue "screening diagnosis of trisomy 18 and 13" con 1223 artículos de investigación, usando la estrategia de búsqueda se obtuvieron sólo 4 artículos por lo que además se usó la combinación "diagnosis of trisomy 18 and 13 by ultrasound" que arrojó 267 resultados, a ambas búsquedas se aplicaron los siguientes filtros: free full text y full text, no mayor a 5 años de antigüedad (desde 2009) y que fuesen estudios en humanos, esto redujo los resultados a 10 artículos.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Los criterios de selección fueron: Cobertura: estudios analíticos, caso-control, cohortes; Audiencia: para aumentar el número de artículos a analizar, la búsqueda se dirigió a estudios dedicados al público general, lector técnico o académico; Actualidad: publicaciones recientes, de no más de 5 años de antigüedad; Novedad: se privilegió estudios que trabajasen con más de 30 unidades de análisis, y que trabajasen con muestras multiétnicas; Accesibilidad: electrónica, idioma inglés, free, full text para estudiantes de la Universidad de Chile por password otorgado por la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. De los 48 resultados obtenidos preliminarmente por los filtros, 4 artículos de la primera búsqueda cumplieron con los criterios de selección y 6 de la segunda búsqueda.

METODOLOGÍA DE ANÁLISIS

Los artículos fueron analizados según Autores, Revista y Año de Publicación, Objetivos planteados por los Investigadores, Motivación de Estudio (si la declaraba o se infería), Diseño de Estudio, Materiales y Métodos utilizados, Resultados obtenidos, Conclusiones y Críticas planteadas. En cuanto a este último punto; se realizó una lectura crítica de los artículos a través de las Fichas de Lectura Crítica (FLC) puestas a disposición por el "Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias" del Departamento de Salud del Gobierno Vasco en el sitio web www.lecturacritica.com (Plataforma 2.0), el análisis permitió evaluar la "Calidad de la evidencia" clasificándola en "Alta", "Media" o "Baja", todo esto según las sugerencias de la Medicina Basada en la Evidencia considerando la validez interna, el tipo de resultado y la validez externa de éstos.

Las fichas y las tablas de evidencias se encuentran disponibles para usuarios registrados en la plataforma antes mencionada (Registro gratuito).

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica arrojó 10 resultados: [1] "A new era in prenatal care: non-invasive prenatal testing in Switzerland"; [2] "Analysis of fetal and maternal results from fetal genetic invasive procedures: an exploratory study at a University Hospital"; [3] "Prenatal cytogenetic diagnosis study of 2782 cases of high-risk pregnant women"; [4] "Nuchal fold thickness, nasal bone absence or hypoplasia, ductus venosus reversed flow and tricuspid valve regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 in the early second trimester"; [5] "First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free β -hCG and PAPP-A: a 5-year prospective study"; [6] "Thymic-thoracic ratio in fetuses with trisomy 21, 18 or 13"; [7] "Noninvasive Fetal Trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies"; [8] "Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies"; [9] "Frontomaxillary Facial Angle Measurement in Screening for Trisomy 18 at 11 + 0 to 13 + 6 Weeks of Pregnancy: A Double-Centre Study" y

[10] "DNA Sequencing versus Standard Prenatal Aneuploidy Screening", los cuales corresponden a las revistas *Swiss Med Wkly*, *Rev Assoc Med Bras*, *Chinese Medical Journal*, *Ultrasound Obstet Gynecol*, *BMC Medical Genomics*, *Biomed Res Int* y *N Engl J Med*. Estos artículos presentaban entre 4 y 36 autores, con una media de 11 autores. La evidencia aportada no supera los 4 años de antigüedad (desde 2010) siendo en su mayoría posteriores al 2012. El periodo de investigación comprende entre 1 y 6 años, con un promedio de 3 años, reclutando sobre las 65 unidades de análisis (en promedio 2390 unidades de análisis) logrando el objetivo de utilizar estudios novedosos (con más de 30 unidades de análisis).

Se evaluó el nivel de evidencia de los artículos según pautas de la Medicina Basada en las Evidencias (MBE) a través de FLC, obteniéndose 3 estudios con una adecuada metodología (evidencia alta), los 7 estudios restantes demostraron una evidencia media. Los investigadores utilizaron en su mayoría un diseño prospectivo (8 estudios) privilegiando estudios de prueba diagnóstica, un estudio intervencional y cohorte prospectiva, los 2 estudios restantes usaron análisis retrospectivos.

Del total de documentos, cuatro utilizaron como método diagnóstico el cfDNA para detección de T18/13. Dos optaron por métodos invasivos (amniocentesis, CVS o cordocentesis según edad gestacional (EG). Dos por la utilización de la combinación de diferentes marcadores US sumando a ellos marcadores bioquímicos o el antecedente de algún factor de riesgo. Dos estudios utilizaron métodos no descritos anteriormente en la literatura consultada, estos métodos son la relación Timo-torácica (TT-ratio), y la medición del ángulo frontomaxilar (aFMF) adicionada al cribado prenatal.

DNA libre fetal en sangre materna:

Este método procesa el DNA fetal que se encuentra en la sangre materna, según el método de procesamiento varía la fiabilidad del método, Manegol-Brauer (2014), sólo se limita a describir que las usuarias prefieren métodos no invasivos por sobre los métodos invasivos, esto entre las 11 y 14 semanas de gestación, Gil (2013) combinó la detección de cfDNA con marcadores bioquímicos a las 10 semanas de gestación concluyendo que tiene una mayor detección que el US, además concluye que los resultados anormales se

deben confirmar a través de un método invasivo ya que es una prueba de detección de alto rendimiento en vez de una prueba de diagnóstico, finalmente Jiang (2012) utilizó el cfDNA a través de su modelo NIFTY describiendo un 100% de sensibilidad y 99% de especificidad. Bianchi (2014) determinó que la secuenciación de DNA tuvo un mayor valor predictivo positivo que el cribado prenatal.

Métodos invasivos:

El objetivo de este tipo de métodos es obtener DNA fetal para luego procesarlo y analizar el cariotipo fetal. Kohatsu (2012) describió las causas de derivación a este tipo de método encontrando que las malformaciones y anomalías son las indicaciones principales por las que se realizan estos procedimientos, la EG tiene influencia sobre el método a elegir, prefiriéndose la CVS en edades más tempranas, luego amniocentesis y cordocentesis, esta última es la más practicada dado a la alta EG en donde se sospecha de la mayoría de las malformaciones. Por otra parte Zhang (2010) comparó los métodos invasivos con los marcadores US, concluyendo que los métodos invasivos tienen mejor rendimiento.

Ultrasonografía prenatal:

La utilización de diferentes marcadores US es una técnica que busca en cierto parámetros la sospecha del diagnóstico, en esta revisión fue estudiada por dos investigaciones, Geipel (2010) realizó un estudio con alta evidencia, midió cada uno de los marcadores del US por si solo y en combinación entre las 14 y 17+6 semanas de gestación, a mayor cantidad de marcadores mejor es la tasa de detección (DR) aumentando la tasa de falsos negativos (FPR). Ghaffari (2012) utilizó a los marcadores US para T18 entre las 11 y 13+6 semanas agregando marcadores bioquímicos (MBQ) y la edad materna (EM) estableciéndola como riesgo a partir de los 35 años, en las combinaciones de TN+MBQ+EM+ hipoplasia de hueso nasal (HN) y TN+MBQ+EM+HN+TR utilizó una muestra demasiado pequeña por lo que no observó casos de T18.

Relación timo-torácica

Karl (2012) estudió la relación Timo-torácica (TT-ratio) entre las 15 y 35 semanas a través de la US, si bien su

DR es baja para T18 y T13, es útil para la T21 por la involución precoz del timo en esta trisomía, en conclusión la TT-ratio no es útil como diagnóstico para T18 y mucho menos para T13.

Medición del ángulo frontomaxilar:

Czuba (2013) estudió el cribado prenatal (EM+TN+βHCG+PAPP-A) versus el cribado prenatal + ángulo frontomaxilar (aFMF) para T18 entre las 11 y 13+6 semanas, realizó el corte con el cálculo de riesgo 1:300 para el cribado prenatal, cuando se suma el aFMF la DR aumenta.

DISCUSIÓN

Las malformaciones y anomalías son la principal indicación para la investigación del cariotipo fetal mediante el uso de técnicas invasivas, siendo mayoritariamente referidas las mujeres con edad gestacional avanzada. Los métodos invasivos entregan una alta confiabilidad y baja tasa de falsos positivos, la ventaja de la cordocentesis sobre la amniocentesis es la prontitud con que se obtiene el cariotipo fetal, tres o cuatro días en comparación con una media de catorce días. Sin embargo, se aplica solamente en los casos de mayor riesgo, por las dificultades y posibles complicaciones inherentes al procedimiento.⁽²⁷⁾

Kohatsu (2012) y Zhang (2010) concluyen que los métodos invasivos tienen mejor rendimiento que los marcadores US clásicos y la cordocentesis es el método invasivo más practicado, aun así estos varían de acuerdo a la edad gestacional en el que son tomadas, Kohatsu para CVS entre las 11 a 14+6 semanas, la amniocentesis a partir de las 14 semanas y la cordocentesis a partir de las 19 semanas, mientras Zhang las describe la CVS entre las 10-12 semanas, 16 y 28 semanas la amniocentesis y 16 semanas hasta las 37 respectivamente para la cordocentesis.

La US según la literatura tiene una tasa de detección antes de las 14 semanas para la trisomía 18 de un 92,7%.⁽³⁰⁾ Geipel (2010) en su estudio del cribado prenatal mediante la combinación de la evaluación del pliegue nuchal y el hueso nasal tiene una tasa de detección de solo un 66,7% de los casos con trisomía 18/13; en su trabajo demostró que podría mejorar la tasa a un 100% al escanear marcadores blandos entre las 14 y 17 +6 semanas mediante la combinación de la evaluación del grosor del pliegue nuchal (TN), la

hipoplasia de hueso nasal (HN), flujo reverso del ductus (DV) y regurgitación tricúspide (TR), adicionándole además la búsqueda de anomalías estructurales, siendo su FPR un 17,7%. Ghaffari (2012) propone que si se añade el cribado prenatal en combinación con HN, DV, TN y TR, entre las 11 y 13+6 semanas para las trisomías 18/13, también esta alcanzaría una tasa de detección de un 100%, con un FPR más bajo que el encontrado por Geipel (2010), 3,44%. Mientras Czuba (2013) concluye que cuando al cribado prenatal, junto a la TN se suma el ángulo frontomaxilar la tasa de detección aumenta a un 93,3%, entre las 11 y 13+6 semanas para T18. La propuesta de Karl (2012) respecto a la relación Timo-torácica (TT-ratio) entre las 15 y 35 semanas a través de la US, sus resultados demuestran que no es útil como diagnóstico para T18 y mucho menos para T13, por la baja tasa de detección encontrados en ambos.

El análisis de 4 estudios que utilizaron como método diagnóstico el DNA libre fetal en sangre materna para detección de las trisomías 18/13, concluyen que tiene un 100% de sensibilidad y un 99,4% de especificidad, mayor detección que otros métodos como el US combinado de marcadores blandos de TN y HN, y el cribado prenatal. Manegold-Brauer (2014) describe que las usuarias prefieren métodos no invasivos por sobre los métodos invasivos, a esto Gil (2013) concluye que los resultados que son anormales se deben confirmar a través de un método invasivo ya que como describe Bianchi (2014) el VPP para la técnica es de un 40%. La muestra en el embarazo en que fue tomada varía de acuerdo al estudio, en Manegol-Brauer (2014) fue entre las 11 y 14 semanas de gestación, Gil (2013) a las 10 semanas de gestación y Jiang (2012) entre las 10 y 34 semanas, mientras que Bianchi (2014) entre las 8 y 39 semanas.

En esta revisión no se pudo dar respuesta a los costos y beneficios relacionados con la técnica empleada, en relación a la ventaja que la técnica puede tener en cuanto a la tasa de detección y falsos positivos comparado con el costo económico que la técnica requiere.

CONCLUSIONES

El cribado prenatal que incluye la edad materna, la TN y marcadores bioquímicos, ha permitido ser la base de la clasificación de embarazos de alto riesgo para diagnóstico de anomalías fetales, a pesar de esto su detección ante las trisomías 18/13 no superan el 70%,

por lo que existen diversos estudios posteriores que permiten una tasa mayor. Los procedimientos invasivos como la cordocentesis, CVS y amniocentesis, técnicas que tienen por función evaluar el cariotipo fetal, han sido la premisa en los últimos años ante el diagnóstico de cromosopatías; debido al riesgo de aborto de esta técnica, se han estudiado otros tipos de métodos diagnósticos que permitan tener una alta confiabilidad de diagnóstico de trisomías 18/13 de una forma menos invasiva. Al cribado prenatal se suma la medición de diferentes marcadores blandos US clásicos, entre ellos la TN, HN, RT y DV, a ellos se puede adicionar la medición del aFMF y la TT-ratio. Además se han descrito nuevos métodos para procesar el DNA fetal libre en sangre materna, un descubrimiento descrito hace varios años, pero que en la actualidad representa un beneficio real.

La sensibilidad del US aumenta mientras se consideren más marcadores a evaluar en este, es así como la medición de TN más el HN, la presencia de RT y DV detecta el 83% de los casos de T18/13, si a esto se le suman los marcadores bioquímicos (β -HCG y PAPP-A) en mujeres de edad de riesgo para trisomías se logra el 100% de detección. La medición del aFMF a través de US está descrito como un método sencillo que permite aumentar el VPP de la prueba a un 96,2%. Sería recomendable como método de screening realizar una US entre las 11 y 13+6 semanas con los marcadores anteriores, lo que garantizaría una buena identificación de la población de riesgo.

La muestra de DNA fetal libre en sangre materna ha demostrado ser un excelente método de detección, con una especificidad de un 99,8% por lo que sería recomendable realizarlo a las mujeres que posean riesgo de trisomía 18 o 13 en la etapa de screening anteriormente descrita y antes de la realización de una prueba invasiva que actualmente es la forma de diagnóstico. Puede ser aplicado a partir de las 8 semanas, pero dado su alto costo en Chile y la baja prevalencia de las patologías estudiadas no sería recomendable realizarlo antes del screening, su resultado negativo seleccionaría a los recién nacidos con un diagnóstico falso positivo de T18/13, evitando realizar pruebas diagnósticas invasivas innecesarias y sus complicaciones en población sana que describen un 1-2% de aborto espontáneo posterior al procedimiento.

En una última etapa una vez seleccionada la población que necesita el diagnóstico para trisomía, se recomienda el uso de algún método invasivo según edad gestacional, CVS entre las 10 a 14+6 semanas, amniocentesis a partir de las 14 semanas y cordocentesis a partir de las 16 semanas hasta el término del embarazo. La identificación de la población de riesgo, especialmente diferenciando la edad materna, permite la optimización de la utilización de recursos.

La implementación de nuevos métodos en Chile para la detección de trisomía podría llevarse a cabo mediante la mejora en la pesquisa de marcadores blandos en US entre las 11 y 13+6 semanas. Esto implicaría la capacitación de los operadores, costo que podría ser más aceptable, que implementar nuevas técnicas como la de detección de DNA libre fetal en sangre materna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zarante I, Franco L, López C, Fernández N. Frecuencia de malformaciones congénitas: evaluación y pronóstico de 52.744 nacimientos en tres ciudades colombianas. *Revista Biomédica*. 2010 Enero-Marzo; 30(1): p. 65-71.
- Nazer J, Ramírez C, Cifuentes L. Atresia de Esófago y sus Asociaciones Preferenciales. *Revista chilena de pediatría*. 2011 Febrero; 82(1): p. 35-41.
- Ovalle A, Kakarieka E, Díaz M, García Huidobro T, Acuña MJ, Morong C, et al. Mortalidad perinatal en el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un hospital público de Santiago, Chile. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2012; 77(4): p. 263-270.
- Organización Mundial de la Salud. Anomalías congénitas. Nota descriptiva 370. OMS, Centro de prensa; 2012.
- Nazer J, Cifuentes L. Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008. *Revista médica de Chile*. 2011 Enero; 139(1): p. 72-78.
- Donoso B, Oyarzún E. Anomalías Congénitas. *Medwave*. 2012 Octubre; 12(9): p. e5537.
- Corral E, Sepúlveda W. Defectos del Tubo Neural: Estado Actual. *Revista Medica Clínica Las Condes*. 2008 Julio 10; 19(3): p. 202-210.
- Nazer J, Cifuentes L. Prevalencia de malformaciones congénitas en hijos de madres mayores de 34 años y adolescentes. *Hospital Clínico de la Universidad de Chile, 2002-2011*. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2013; 78(4): p. 298-303.
- Vázquez V, Torres C, Díaz A, Torres G, Díaz D, de la Rosa R. Malformaciones congénitas en recién nacidos vivos. *Medisur*. 2013; 12(1): p. 42-50.
- Zarante AM, Gracia G, Zarante I. Evaluación de factores de riesgo asociados con malformaciones congénitas en el programa de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas (ECLAMC) en bogotá entre 2001 y 2010. *Revista Universitas Médica*. 2012 Enero-Marzo; 53(1): p. 11-25.
- Ramírez C, Nazer J, Cifuentes L, Aguila A, Guitiérrez R. Cambios en la distribución etaria de las madres en Chile y en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y su influencia en la morbilidad neonatal. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2012; 77(3).
- Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Oxford Journals: Human Reproduction Update*. 2011 Septiembre-Octubre; 17(5): p. 589-604.
- Stothard K, Tennant P, Bell R, Rankin J. Maternal Overweight and Obesity and the Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2009 Febrero 11; 301(6): p. 636-650.
- Castillo Taucher S, Fuentes Soto AM, Paulos Millanao A, de la Rosa Rebaza E. Estudio cromosómico en abortos espontáneos. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2014; 79(1): p. 40-46.
- Paquier Salal DC, Riedel Abrahão A. Obstetric complications in pregnancies with fetal anomalies incompatible with neonatal survival. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2010 Septiembre-Octubre; 23(5): p. 614-618.
- Cabero Roura L. Declaración de la Comisión de Bioética de la SEGO sobre la Ley Orgánica 2/2010 de Salud Sexual y Reproductiva y de la Interrupción Voluntaria del Embarazo. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2011 Febrero; 54(2): p. 67-68.
- Tarqui-Mamani C, Sanabria H, Lam N, Arias J. Incidencia de los defectos del tubo neural en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima. *Revista Chilena de Salud Pública*. 2009; 13(2): p. 82-89.
- Palao Varela KR, Paz Haslam C. AGENESIA RENAL BILATERAL. *Revista Médica de Honduras*. 2011; 79(2): p. 79-80.
- Houlihan OA, O'Donoghue K. The natural history of pregnancies with a diagnosis of Trisomy 18 or Trisomy 13; a retrospective case series. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013 Noviembre 18; 13(209).
- Irving C, Richmond S, Wren C, Longster C, Embleton N. Changes in fetal prevalence and outcome for trisomies 13 and 18: a population-based study over 23 years. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 Enero; 24(1): p. 137-141.
- SOGC COMMITTEE OPINION. Evaluation of Prenatally Diagnosed Structural. *JOGC*. 2009 Septiembre;(234): p. 875-881.
- Vera C, Carvajal J. Experiencia clínica con una prueba de diagnóstico prenatal no invasivo con ADN fetal libre para trisomías 21, 18, y 13, en población general. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2013 Octubre; 78(5): p. 403-404.
- Fairbrother G, Johnson S, Musci TJ, Song K. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population. *Prenatal Diagnosis*. 2013 Junio; 33(6): p. 580-583.
- Lo D, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *The Lancet*. 1997 Agosto 16; 350(9076): p. 485-487.

25. Vaiopoulos A, Athanasoula K, Papantoniou N, A. K. Review: advances in non-invasive prenatal diagnosis. *In Vivo*. 2013 Marzo-Abril; 27(2): p. 165-170.
26. García-Posada R, Borobio V, Bennasar M, Illa M, Mula R, Serés A, et al. Biopsia corial transcervical: guía práctica. *Diagnóstico Prenatal*. 2012 Enero-Marzo; 23(1): p. 2-10.
27. Castro Volio I. El diagnóstico prenatal de defectos cromosómicos en Costa Rica. *Rev. Biol. Trop*. 2004 Septiembre; 52(3): p. 545-549.
28. Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2012 Agosto; 40(2): p. 128-134.
29. Sánchez Usabiaga RA, Batista Espinoza A, Romero Tovar S. Estudio prenatal no invasivo para la detección de aneuploidías mediante ADN fetal libre en sangre materna: descripción de tres metodologías. *Revista Médica Mexicana*. 2013 Octubre-Noviembre; 6(2): p. 83-89.
30. Ekelund CK, Petersen OB, Skibsted L, Kjaergaard S, Vogel I, Tabor A. First-trimester screening for trisomy 21 in Denmark: implications for detection and birth rates of trisomy 18 and trisomy 13. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011 Agosto; 38(2): p. 140-144.
31. Shiefa S, Amargandhi M, Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free β -hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome. *Indian J Clin Biochem*. 2013 Enero; 28(1): p. 2-12.
32. Molina García FS. Métodos de cribado de aneuploidías en diagnóstico prenatal. *Diagnóstico Prenatal*. 2011 Julio-Septiembre; 2(3): p. 92-96.