



**UNL**

Universidad  
Nacional  
de Loja

**Universidad Nacional De Loja**

**Facultad de la Salud Humana**

**Carrera de Laboratorio Clínico**

**Secuenciación masiva en paralelo basado en cfADN para la detección de  
aneuploidías en mujeres gestantes. Revisión sistemática**

Trabajo de Integración Curricular  
previo a la obtención del título de  
Licenciada en Laboratorio Clínico

**Autora:**

María Alejandra Moncayo Herrera

**Directora:**

Lcda. María del Cisne Loján González., Mg. Sc.

Loja-Ecuador

2024

## Certificación



Universidad  
Nacional  
de Loja

Sistema de Información Académico  
Administrativo y Financiero - SIAAF

### CERTIFICADO DE CULMINACIÓN Y APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

Yo, **Lojan Gonzalez Maria del Cisne**, director del Trabajo de Integración Curricular denominado **SECUENCIACIÓN MASIVA EN PARALELO BASADO EN cADN PARA LA DETECCIÓN DE ANEUPLOIDÍAS EN MUJERES GESTANTES.REVISIÓN SISTEMÁTICA**, perteneciente al estudiante **María Alejandra Moncayo Herrera**, con cédula de Identidad N° **1150573390**.

#### Certifico:

Que luego de haber dirigido el **Trabajo de Integración Curricular**, habiendo realizado una revisión exhaustiva para prevenir y eliminar cualquier forma de plagio, garantizando la debida honestidad académica, se encuentra concluido, aprobado y está en condiciones para ser presentado ante las instancias correspondientes.

Es lo que puedo certificar en honor a la verdad, a fin de que, de así considerarlo pertinente, el/la señor/a docente de la asignatura de **Integración Curricular**, proceda al registro del mismo en el Sistema de Gestión Académico como parte de los requisitos de acreditación de la Unidad de Integración Curricular del mencionado estudiante.

Loja, 15 de Marzo de 2024



MARIA DEL CISNE  
LOJAN GONZALEZ

DIRECTOR DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN  
CURRICULAR



Certificado TIC/TT.: UNL-2024-001116

1/1  
Educamos para Transformar

## **Autoría**

### **Autoría**

Yo, **María Alejandra Moncayo Herrera**, declaro ser autora del presente Trabajo de Integración Curricular y eximo a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos, de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido del mismo. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi titulación en el Repositorio Digital Institucional – Biblioteca Virtual.

**Firma:**



**Cédula:** 1150573390

**Fecha:** 15 de abril del 2024

**Correo electrónico:** maria.moncayo@unl.edu.ec

**Teléfono/celular:** 0994073307

## Carta de autorización del Trabajo de Integración Curricular

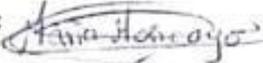
### Carta de autorización del Trabajo de Integración Curricular

Yo, **María Alejandra Moncayo Herrera**, declaro ser tutora del Trabajo de Integración Curricular denominado: **Secuenciación masiva en paralelo basado en cfADN para la detección de aneuploidías en mujeres gestantes. Revisión sistemática**, como requisito para optar por el título de **Licenciada en Laboratorio clínico**, autorizo al sistema bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja par que, con fines académicos, muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país y del exterior con la cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del Trabajo de Integración Curricular o de Titulación que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los quince días del mes de abril de dos mil veinticuatro.

Firma: 

**Autora:** María Alejandra Moncayo Herrera

**Cédula:** 1150573390

**Dirección:** Loja, Av. Eugenio Espejo, Ciudadela "Lote Bonito"

**Correo electrónico:** maria.moncayo@unl.edu.ec

**Teléfono:** 0994073307

#### **DATOS COMPLEMENTARIOS:**

**Directora del Trabajo de Integración Curricular:** Lcda. María del Cisne Loján González., Mg. Sc

## **Dedicatoria**

El presente Trabajo de Integración Curricular lo dedico a Dios por brindarme salud y fortaleza para lograr superar los obstáculos que se han presentado y con ello alcanzar esta meta propuesta.

Quiero también dedicar este logro a mi querido esposo, Alex Antonio Merino Robles, que con su paciencia, amor y apoyo incondicional me ha permitido culminar esta etapa universitaria. Así mismo, a mis padres Fadia del Carmen y Luis Fernando por sus enseñanzas, consejos y buenos deseos, a mis hermanos: Andrés, Daniel, Miguel, Rosa y Andrea por su cariño y palabras de aliento. A mi BNUF por estar apoyándome, darme ánimos siempre y lograr nuestro objetivo juntas. A todos mis seres queridos, familia, amigos, compañeros que han aportado con un granito de arena a lo largo de este camino.

*María Alejandra Moncayo Herrera*

### **Agradecimiento**

Agradezco a la Universidad Nacional de Loja por abrirme sus puertas y permitir formarme profesionalmente, a los docentes de la carrera de Laboratorio Clínico por sus enseñanzas, paciencia, compromiso y dedicación para culminar con éxito mi etapa universitaria.

También con mucho aprecio a la Lcda. María del Cisne Loján directora de mi Trabajo de Integración Curricular, y Dra. Alicia Villavicencio, docente de integración curricular, por su paciencia, conocimiento, dedicación y experiencia para el desarrollo de mi Trabajo de Integración Curricular.

*María Alejandra Moncayo Herrera*

## Índice de Contenido

Portada .....	i
Certificación .....	ii
Autoría .....	iii
Carta de autorización del Trabajo de Integración Curricular .....	iv
Dedicatoria.....	v
Agradecimiento .....	vi
Índice de Contenido .....	vii
Índice de tablas.....	ix
Índice de figuras.....	x
Índice de anexo.....	xi
1 Titulo .....	1
2 Resumen.....	2
2.1 Abstract.....	3
3 Introducción.....	4
4 Marco teórico.....	7
4.1 Aneuploidías .....	7
4.2 Características .....	7
4.3 Fisiología .....	7
4.4 Tipos de aneuploidías .....	7
4.4.1 Trisomías .....	7
4.4.2 Monosomías.....	8
4.5 Factores de riesgo .....	9
4.5.1 Edad de la gestante.....	9
4.5.2 Antecedentes familiares.....	9
4.5.3 Tamizaje prenatal positivo.....	9
4.5.4 Consanguinidad.....	9

4.5.5	Uso de técnicas reproductivas <i>in vitro</i> .....	9
4.5.6	Teratógenos .....	10
4.5.7	Otros factores asociados .....	10
4.6	Métodos .....	10
4.6.1	Métodos invasivos.....	10
4.6.2	Métodos no invasivos .....	11
5	Metodología.....	12
5.1	Diseño de estudio.....	12
5.2	Criterios de elegibilidad .....	12
5.2.1	<i>Criterios de inclusión</i> .....	12
5.2.2	<i>Criterios de exclusión</i> .....	12
5.3	Fuentes de información .....	13
5.4	Estrategias de búsqueda y selección de estudios .....	13
5.5	Proceso de recopilación y extracción de datos.....	15
5.6	Lista de datos.....	15
5.7	Evaluación de la calidad.....	15
5.8	Síntesis de resultados .....	16
6	Resultados .....	17
	Tabla 1 <i>Describir la especificidad del método no invasivo NIPT</i> .....	17
	Tabla 2 <i>Recolectar datos de la sensibilidad de la MPSS</i> .....	19
7	Discusión.....	21
7.1	Limitaciones .....	23
8	Conclusiones.....	25
9	Recomendaciones .....	26
10	Bibliografía .....	27
11	Anexos.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

## Índice de tablas

<b>Tabla 1</b> <i>Describir la especificidad del método no invasivo NIPT</i> .....	17
<b>Tabla 2</b> <i>Recolectar datos de la sensibilidad de la MPSS</i> .....	19

## Índice de figuras

**Figura 1.** Flujograma de búsqueda y selección de los estudios según modelo de PRISMA .. 14

## Índice de anexo

Anexo 1. Tabla de características de los estudios incluidos .....	34
Anexo 2. Matriz de la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión sistemática. ....	41
Anexo 3. Matriz de la evaluación de calidad de la revisión sistemática empleando el método prisma.....	42
Anexo 5. Certificado de asignación de director del Trabajo de Integración Curricular. .....	43
Anexo 6. Certificado de la traducción de resumen al idioma inglés .....	45



## **1 Título**

Secuenciación masiva en paralelo basado en cfADN para la detección de aneuploidías en mujeres gestantes. Revisión sistemática

## 2 Resumen

Las aneuploidías son anomalías cromosómicas que causan la muerte de 240 000 nacidos anualmente, ubicándolo como cuarta causa de mortalidad infantil, predominando las trisomías 21, 18 y 13, acompañadas de las aneuploidías de cromosomas sexuales. La detección se realiza durante el embarazo empleando pruebas no invasivas, dentro de las cuales se encuentra el NIPT, una nueva prueba que analiza ADN fetal circulante en la sangre materna en las primeras semanas de gestación. También contribuye a disminuir la realización de procedimientos invasivos que podrían no ser necesarios. La finalidad de esta revisión sistemática fue describir la especificidad del NIPT, así como también recolectar datos sobre la sensibilidad de la secuenciación masiva en paralelo (MPSS) para la detección de aneuploidías en muestras de ADN fetal en sangre materna. Para lograrlo, se realizó una búsqueda de artículos en Pudmed, Scielo y LILACS. Posteriormente, con la ayuda del método PRISMA, se logró obtener 16 estudios y la herramienta JBI permitió la evaluación de cada estudio para evitar el menor riesgo de sesgo posible. Después de analizar los estudios seleccionados, se determinó una especificidad media del NIPT de 99.82%, detectando las aneuploidías más comunes como las trisomías 21, 18, 13 seguido de aneuploidías de cromosomas sexuales, además se encontró la trisomía 7 considerada una aneuploidía rara. De igual manera, la sensibilidad media fue del 99,58%, destacando las trisomías 21, 18 y 13. En conclusión, se logró proporcionar información sobre la eficiencia del test prenatal no invasivo empleando la MPSS para detectar aneuploidías en las primeras semanas de gestación, en embarazos únicos y gemelares; pese a presentarse en baja proporción el mosaicismo y la variabilidad de la fracción fetal que puede interferir en ciertos casos en el rendimiento de la prueba.

**Palabras clave:** aneuploidías, sensibilidad, especificidad, test prenatal no invasivo, secuenciación masiva en paralelo.

## 2.1 Abstract

Aneuploidies are chromosomal abnormalities that cause the death of 240000 births annually, ranking it as the fourth cause of infant mortality, predominantly trisomies 21, 18 and 13, accompanied by sex chromosome aneuploidies. Screening is performed during pregnancy using non-invasive tests, including NIPT, a new test that analyzes fetal DNA circulating in maternal blood in the first weeks of gestation. It also helps to reduce invasive procedures that may not be necessary. The purpose of this systematic review was to describe the specificity of NIPT, as well as to collect data on the sensitivity of massively parallel sequencing (MPSS) for the detection of aneuploidy in maternal blood fetal DNA samples. To achieve this, a search for articles was carried out in Pubmed, Scielo and LILACS. Subsequently, with the help of the PRISMA method, 16 studies were obtained and the JBI tool allowed the evaluation of each study to avoid the lowest possible risk of bias. After analyzing the selected studies, a mean NIPT specificity of 99.82% was determined, detecting the most common aneuploidies such as trisomy 21, 18, 13 followed by sex chromosome aneuploidies, and trisomy 7, considered a rare aneuploidy. Similarly, the mean sensitivity was 99.58%, with trisomies 21, 18 and 13 standing out. In conclusion, we were able to provide information on the efficiency of the non-invasive prenatal test using the MPSS to detect aneuploidies in the first weeks of gestation, in singleton and twin pregnancies, despite the low proportion of mosaicism and variability of the fetal fraction that can interfere in certain cases in the performance of the test.

**Keywords:** aneuploidies, sensitivity, specificity, non-invasive prenatal test, massively parallel sequencing.

### 3 Introducción

Las aneuploidías son anomalías cromosómicas que se caracterizan por la inestabilidad en el número de copias en los cromosomas presentes en la célula, donde se presentan uno o más cromosomas adicionales o una falta de los mismos, por ello la pérdida o la adición de uno de ellos afecta la proporción existente de la célula (Pardo et al., 2021).

A nivel mundial es el trastorno cromosómico humano más frecuente y de mayor relevancia clínica, se presenta entre el 3 % y el 5 % de los recién nacidos, colocándolo como cuarta causa de mortalidad infantil, causando la muerte de 240000 nacidos anualmente en el primer mes de vida, presentándose más usualmente las enfermedades crónicas, discapacidades, defectos cardíacos y defectos del tubo neural (OMS, 2023).

Varias investigaciones realizadas alrededor del mundo muestran que las trisomías son más frecuentes, predominando el síndrome de Down o trisomía 21 (T21), trisomía 18 (T18) y trisomía 13 (T13), seguido de aneuploidías de los cromosomas sexuales como el síndrome de Klinefelter, síndrome de Jakob, síndrome de Turner y el síndrome triple X (Cañadas, 2023).

Según Abarca (2021), la tasa de nacimientos en Estados Unidos con trisomía 21 es de 1 en 732 nacidos, trisomía 18 en 1 de cada 4857 a 10000 nacimientos y trisomía 13 de 1,4 de cada 10000 recién nacidos. En América Latina, en cambio, la mayoría de nacidos vivos presentan este tipo de anomalías, es así que en Chile tenemos: trisomía 18 con 17 %, trisomía 13 con el 6 % y trisomía 21 con 3 % (Marín et al., 2021). En Perú, las anomalías más frecuentes son la trisomía 21 con una incidencia de 2,16 por cada 1000 nacidos y trisomía 18 de 0,4 por cada 1000 nacimientos (Abarca et al., 2021).

En Ecuador, acontece con mayor prevalencia la trisomía 21 con 1,48 por mil nacimientos, existiendo con mayor frecuencia en las provincias de Manabí con 0,74 por mil nacidos, Santo Domingo 0,72 por mil y Zamora Chinchipe 0,67 por mil nacidos; en cambio, la trisomía 18 presenta una frecuencia de 0,02 por mil nacidos y la trisomía 13 con 0,03 por mil nacimientos, ambos en Quito. Estas anomalías predominan en mujeres mayores de 35 años en adelante, siendo este el riesgo más común por su edad reproductiva superior, seguido de antecedentes familiares, factores ambientales, comorbilidades con otras enfermedades como obesidad, diabetes, el consumo de alcohol y sustancias ilícitas, que pueden llevar a generar abortos espontáneos (Calero Zea et al., 2023).

La presencia de estos trastornos cromosómicos puede ser detectada antes del nacimiento del bebé mediante técnicas invasivas como la amniocentesis y la biopsia corial, que se las

realiza en el segundo trimestre de gestación, sin embargo, pueden ocasionar pérdida fetal en embarazos únicos y en gemelares, también generan otras complicaciones como rupturas prematuras de las membranas, parto prematuro, hemorragia placentaria, infección intraamniótica, desprendimiento placentario o lesiones fetales (Molina et al., 2018). Gracias al progreso tecnológico, se pueden emplear técnicas no invasivas que no presentan riesgo de abortos u otras afecciones al feto, en las cuales se analizan marcadores bioquímicos y marcadores de imagen con una tasa de detección de apenas 75 % que es baja en comparación con la detección de cfADN (Quiroga & Díaz, 2016).

Además de las técnicas antes mencionadas, se ha implementado la detección de ADN fetal libre en sangre materna (cfADN) durante el embarazo. Esta técnica aumenta la detección de anomalías cromosómicas en un 99.2 % y falsos positivos del 0.9 % que, a diferencia de los screening bioquímicos del primer y segundo trimestre, es levemente del 75 % (Quiroga & Díaz, 2016).

El NIPT (*non invasive prenatal testing*), es una prueba no invasiva de tamizaje que permite determinar el riesgo de algunas anomalías cromosómicas utilizando una muestra de sangre materna para examinar el ADN fetal libre en la circulación (Quiroga & Díaz, 2016). Para la realización de este examen se debe diferenciar el ADN materno del bebé, ya que el ADN fetal tiende a ser más corto. Para analizarlo, se utiliza la secuenciación masiva en paralelo (MPSS) que permite secuenciar todo el genoma o regiones específicas denominadas SNPs (*single nucleotide polymorphisms*). La amplificación obtenida del ADN se analiza por un software bioinformático dando un resultado alto o bajo de anomalías cromosómicas. Además de ello, hay que mencionar que esta prueba solo está recomendada a gestantes que presentan un riesgo alto de padecer una de las enfermedades antes mencionadas. También esta prueba tiene un elevado costo, por lo que no se realiza con frecuencia, a pesar de presentar una tasa de detección alta (Ventura, 2014). Así mismo, existen pruebas invasivas que emplean técnicas moleculares como el análisis digital de regiones seleccionadas (DANRS), hibridación in situ fluorescente (FISH), reacción en cadena de la polimerasa fluorescente cuantitativa (QF-PCR), análisis cromosómico por microarrays (CAM), amplificación de sondas dependientes de ligación múltiple (MLPA) (Marín et al., 2023).

El NIPT se realiza entre las semanas 10 a 12 de gestación, dado que el ADN fetal (cfADN) presenta una concentración alta en la sangre materna, por ello, es idóneo identificar la fracción fetal (FF). La FF es el porcentaje del cfADN total del plasma materno que es de

origen fetoplacentario, además su valor promedio va del 10 al 15 %, sin embargo, esta cantidad se ve disminuida, de manera que afecta el análisis y el mínimo requerido de FF es del 4 % para obtener resultados precisos. Esto puede disminuir la realización de métodos invasivos y con ello los riesgos para la madre y el bebé. Por tanto, al ser una prueba pronóstica, podría ser reconocida como una prueba de tamizaje para la detección de anomalías cromosómicas en el feto (SYNLAB, 2021).

El presente trabajo de integración curricular se realizó para ejecutar una revisión sistemática para respaldar la detección de aneuploidías en mujeres gestantes, con la información recolectada se proporcionan datos que describen la especificidad del NIPT basado en MPSS para la detección de aneuploidías cromosómicas en cfADN de sangre materna, así como su sensibilidad, con ello, se contribuirá con información a nivel local y nacional sobre la importancia de este método no invasivo en la posible detección de aneuploidías, no solo en gestantes mayores de 35 años por el riesgo que presentan, sino que se emplee para todas las mujeres embarazadas, por su especificidad y sensibilidad en la detección precoz de anomalías cromosómicas en el primer trimestre de gestación. Además de ello, no ocasiona ningún tipo de riesgo, por lo tanto, en un futuro se lo podría recomendar como el screening principal, ya que lograría reemplazar los protocolos prenatales antiguos.

## **4 Marco teórico**

### **4.1 Aneuploidías**

Las aneuploidías son variaciones en el número de cromosomas presentes en una persona, debido al exceso o deficiencia, lo que conlleva a un desbalance en el equilibrio de las células, ocasionando anomalías cromosómicas, frecuentándose la trisomía 21, trisomía 18, trisomía 13, seguidas de monosomías y aneuploidías sexuales, que generan discapacidad, retraso intelectual u ocasionar un aborto no deseado (Lemus, 2020).

### **4.2 Características**

Las personas con estas patologías son diferentes debido a los síntomas que varían de moderadas a graves, dependiendo de la enfermedad que genera (Ferreiro, 2022). Por lo general, ocasiona ganancia o pérdida de cromosomas durante la gametogénesis, causa retraso intelectual, rasgos físicos distintivos como una cara aplanada, malformaciones, labio leporino, propensos a perder la visión y la audición, entre otras (Baptist Health, 2017).

### **4.3 Fisiología**

La aneuploidía proviene de la no disyunción cromosómica en la meiosis, durante la anafase I. Aquí se pueden producir dos gametos disómicos y dos nulisómicos; la no separación de los cromosomas también se puede presentar en la meiosis II, originando un gameto disómico y uno nulisómico. Posterior a la fertilización, un gameto nulisómico atribuye a un producto con monosomía y un gameto disómico a un producto con trisomía (Armas et al., 2016).

### **4.4 Tipos de aneuploidías**

#### **4.4.1 Trisomías**

##### **4.4.1.1 Trisomía 21**

La trisomía 21 o síndrome de Down es un trastorno genético que se origina por una copia adicional del cromosoma 21, durante la división celular, lo que provoca cambios en el desarrollo y en las características físicas. Esta patología es la más frecuente en todo el mundo, siendo la causa principal de discapacidad intelectual en niños, dimorfismos craneofaciales. También suele ocasionar otras anomalías médicas como hipotiroidismo, cardiopatías congénitas, alteraciones gastrointestinales y leucemia (Díaz et al., 2016).

##### **4.4.1.2 Trisomía 18**

La trisomía 18 o síndrome de Edwards es un trastorno autosómico que se origina por la presencia de un cromosoma 18 extra. Es la segunda alteración cromosómica más frecuente después de la trisomía 21. Genera cambios fenotípicos como talla y peso bajos, facies

dismórficas, retraso severo psicomotor cognitivo, incapacidad de caminar por sí mismo, entre otros (Saldarriaga et al., 2016).

#### **4.4.1.3 Trisomía 13**

La trisomía 13 o síndrome de Patau es una cromosomopatía poco frecuente que afecta a 1 de 20000 recién nacidos, se sitúa como la tercera trisomía luego de la 21 y 18. Presenta una copia extra del cromosoma 13, se lo asocia a malformaciones severas cardíacas, renales y cerebrales, afectando la funcionalidad de órganos y sistemas. Por esta razón, es más usual que el bebé muera en el útero en un 80 % y en caso de nacer es raro que sobreviva el año de vida (Llamosa et al., 2017).

#### **4.4.1.4 Síndrome triple X**

El síndrome triple X es una enfermedad congénita poco usual, se caracteriza por la presencia de un tercer cromosoma X ocasionado por un error aleatorio en la división celular. Esta enfermedad se presenta en 1 de cada 1000 mujeres. Esto ocasiona anomalías en el desempeño de algunos órganos en el desarrollo de las niñas y en mujeres afectadas. Además, se pueden presentar síntomas como alucinaciones, delirios y trastornos afectivos. También se incluyen tendencias suicidas y trastornos del comportamiento (Otter et al., 2022)

### **4.4.2 Monosomías**

#### **4.4.2.1 Monosomía del cromosoma X**

La monosomía del cromosoma X o síndrome de Turner es una enfermedad genética que se asocia a la pérdida total o parcial de un cromosoma X, afecta a 1 de 2500 a 3000 nacidos, se caracteriza por presentar una talla baja, disgenesia gonadal, malformaciones cardíacas, renales, cuello alado, retraso en el crecimiento, entre otras (Finozzi & Álvarez, 2022).

#### **4.4.2.2 Síndrome de Klinefelter**

El síndrome de Klinefelter es un trastorno cromosómico que se da por la presencia de un cromosoma X extra en pacientes con un fenotipo masculino (47, XXY). Se caracteriza por presentar testículos pequeños, hipogonadismo hipergonadotrófico, ginecomastia, talla alta, cuerpo y cara con poco vello, incapacidad de producción de espermatozoides, problema de aprendizaje e infertilidad (Esparza et al., 2017).

#### **4.4.2.3 Síndrome de Jakob**

El síndrome de Jakob es una enfermedad neurodegenerativa ocasionada por una proteína denominada prión; se clasifica en tres grupos: esporádicas del 85 a 90 %, genéticas del 10 a 15 % y adquiridas de 1 a 3 %. En las genéticas encontramos la ECJ genética (ECJg) se

presenta en una persona por cada millón, el síndrome de Gerstman-Sträussler-Scheinker (SGSS) y el insomnio familiar fetal (IFF), estas patologías se caracterizan por presentar demencia y mioclonías. Si la enfermedad evoluciona, se evidencian manifestaciones como cerebelosos, síntomas visuales, piramidales y extrapiramidales (Mantilla et al., 2019).

## **4.5 Factores de riesgo**

### **4.5.1 Edad de la gestante**

La maternidad a una edad avanzada en mujeres mayores de 35 años ha incrementado del 14,9 % a 19,7 %, la cual se considera un factor de riesgo para las anomalías cromosómicas, prevaleciendo las trisomías como el síndrome de Down, síndrome de Patau o síndrome de Edwards. Esto se debe a defectos en la segregación cromosómica durante la meiosis, implicando la pérdida prematura centromérica y disfunción proteica en la homeostasis de la segregación cromosómica meiótica (Esparza et al., 2017).

### **4.5.2 Antecedentes familiares**

En algunas enfermedades genéticas, los antecedentes familiares presentan un patrón dominante, ya sea en los autosomas o vinculados al cromosoma X; en las recesivas autosómicas y enlazadas al cromosoma X, se evidencian en varones o hermanos afectados, las cuales pueden ser heredadas de padres portadores sanos (Abarca et al., 2018).

### **4.5.3 Tamizaje prenatal positivo**

Las gestantes deben realizarse los tamizajes del primer o segundo trimestre básicos que se realizan a todas las embarazadas combinando marcadores bioquímicos e imágenes. En caso de ser positivo, este representa un elevado riesgo de presentar alguna anomalía cromosómica (Quiroga & Díaz, 2016).

### **4.5.4 Consanguinidad**

La consanguinidad se refiere a la unión entre dos personas descendientes de antecesores comunes. Este puede ser un parentesco de primos de segundo grado o más cercano. Esto incrementa el riesgo de autocigocidad, es decir, un mismo alelo en un locus genético, generando enfermedades recesivas autosómicas. Se caracteriza por presentar riesgo de abortos, enfermedades multifactoriales, incluso algunas manifestaciones pueden presentarse al nacer, en la infancia o en la adultez (Abarca et al., 2018).

### **4.5.5 Uso de técnicas reproductivas *in vitro***

Las técnicas de reproducción se emplean debido a la postergación de la maternidad y la infertilidad de la pareja mediante la realización de cariotipo convencional, que permiten

detectar aneuploidías en grupos poblacionales mediante técnicas genéticas y moleculares (Abarca et al., 2018).

#### **4.5.6 Teratógenos**

Los teratógenos son agentes mecánicos, hipoxia, deficiencia de nutrientes, infecciones intrauterinas que en el transcurso de la gestación ocasionan alteraciones en el desarrollo del mismo. Algunos medicamentos como el misoprostol que se emplea para las úlceras gástricas son un teratógeno y abortivo, ocasiona defectos en las extremidades, malformaciones cerebrales, artrogriposis e hidrocefalia (Abarca et al., 2018).

#### **4.5.7 Otros factores asociados**

La obesidad, el consumo de dietas de baja calidad y gestaciones múltiples se relacionan con defectos de tubo neural, hipoplasia cardiaca izquierda, defectos en las extremidades, estenosis pulmonar, entre otras. El consumo de sustancias ilícitas como la cocaína ocasiona alteraciones epigenéticas en el ADN. Si consumen alcohol en cantidades nocivas, tienen probabilidad de tener hijos con discapacidad intelectual, cambios de personalidad, entre otros (Abarca et al., 2018).

### **4.6 Métodos**

#### **4.6.1 Métodos invasivos**

Los métodos invasivos comprenden la amniocentesis y la biopsia de corión, se los emplea para confirmar la sospecha de una aneuploidía descubierta por medio del test prenatal no invasivo; representan un riesgo de aborto entre el 1 al 2 % (Genosalut, 2022).

##### ***4.6.1.1 Amniocentesis***

La amniocentesis es un procedimiento prenatal invasivo de diagnóstico fetal, se emplea en el segundo trimestre (semana 15), consiste en introducir la aguja a través de la pared abdominal, la pared uterina y la cavidad amniótica, para la obtención de líquido amniótico. Este tipo de método sobrelleva un riesgo de pérdida fetal de aproximadamente el 0,5 %, pérdida de líquido amniótico en un 0,3 %, hemorragia placentaria, infección intraamniótica o traumatismo fetal. Se lo realiza cuando se ha detectado una anomalía morfológica por medio de la ecografía, el cribado prenatal con un riesgo  $\geq 1/250$ , presencia de anomalías cromosómicas en gestaciones anteriores (Parra et al., 2014).

##### ***4.6.1.2 Biopsia de vellosidades coriónicas***

La biopsia de vellosidades coriónicas o biopsia de corión es un método invasivo. Se emplea entre la semana 10 y 14 de gestación, permite detectar si hay algún problema genético.

Consiste en la extracción pequeña de tejido de la placenta que será analizado. Este análisis se realiza a mujeres con mayor riesgo de padecer alguna anomalía cromosómica como antecedentes familiares, edad gestacional mayor a 35 años, tamizaje prenatal con alto riesgo. Además, las complicaciones que pueden generarse son abortos espontáneos, infección por la realización del procedimiento o transmitida de la madre al bebé, puede presentarse sangrado, pérdida del líquido amniótico, cólicos fuertes, fiebre de 38 °C (Oviedo & Salvador, 2023).

#### **4.6.2 Métodos no invasivos**

Los métodos no invasivos abarcan el cribado del primer trimestre y el test prenatal no invasivo, que no presentan riesgo para el feto, debido a que se utiliza solo la sangre materna y, en caso del cribado, se adiciona una ecografía (Genosalut, 2022).

##### ***4.6.2.1 Cribado combinado del primer trimestre***

El cribado del primer trimestre o triple screening es un método que se realiza a todas las embarazadas para el diagnóstico presuntivo de anomalías cromosómicas. Se lo emplea en la semana 11 a 13 con la combinación de marcadores bioquímicos PAPP-A,  $\beta$ -HCG y de imagenología translucencia nucal (TN), presenta una tasa de detección > 75 % con una tasa de falsos positivos del 3 %. Así mismo, tiene una elevada sensibilidad y precocidad para evaluar qué gestación presenta riesgo de enfermedades cromosómicas; además, este método no representa riesgo a la madre ni al feto (SEGO, 2013).

##### ***4.6.2.2 Test prenatal no invasivo***

El NIPT es un método prenatal no invasivo; consiste en la detección de ADN fetal libre en la sangre materna mediante la MPSS; permite secuenciar fragmentos ADN del genoma completo o regiones seleccionadas de interés. Se la emplea en gestantes que presentan un riesgo elevado de presentar alguna anomalía cromosómica en el cribado del primer trimestre, edad gestacional mayor de 35 años, antecedentes familiares con anomalías genéticas, además esta prueba no representa riesgo de pérdida fetal. La sensibilidad del NIPT es de 85 a 95 %, presentando una sensibilidad y especificidad próxima al 100 % para las trisomías 21 y 18 (Illanes et al., 2014).

## 5 Metodología

### 5.1 Diseño de estudio

Revisión sistemática cualitativa de la literatura.

### 5.2 Criterios de elegibilidad

Para el desarrollo del presente estudio se consideraron las pautas del sistema Cochrane (Pardal Refoyo & Pardal Peláez, 2020). Los criterios de elegibilidad se realizaron a través del formato PICO (**P.** Population, **I.** Intervention, **C.** Comparison, **O.** Outcome) sobre la pregunta de investigación planteada, quedando de la siguiente manera:

- **Población:** mujeres embarazadas.
- **Intervención:** MPSS para detectar aneuploidías en cfADN en sangre materna.
- **Comparación:** No aplica.
- **Resultados:** Descripción de la especificidad y sensibilidad del método NIPT-MPSS para la detección de aneuploidías cromosómicas en cfADN de la sangre materna de gestantes.

#### 5.2.1 Criterios de inclusión

- Artículos científicos publicados desde el 2014 hasta la actualidad.
- Publicaciones relacionadas con secuenciación masiva en paralelo basado en cfADN para detectar aneuploidías en gestantes y que brinden la eficacia de la misma.
- Artículos publicados en inglés y español.
- Artículos de libre acceso.
- Publicaciones con texto completo.
- Población de estudio: mujeres en estado de gestación.

#### 5.2.2 Criterios de exclusión

- Artículos duplicados.
- Artículos publicados en idioma chino, francés y portugués.
- Publicaciones fuera del periodo previsto.

- Artículos que no tengan relación con el tema de la investigación.
- Artículos científicos sin texto completo y acceso libre.

### **5.3 Fuentes de información**

La búsqueda de los estudios se realizó en las siguientes bases de datos: SCIELO, PudMed y LILACS. La búsqueda se efectuó a partir del año 2014 hasta el 2023. No se consideró literatura gris para esta revisión sistemática.

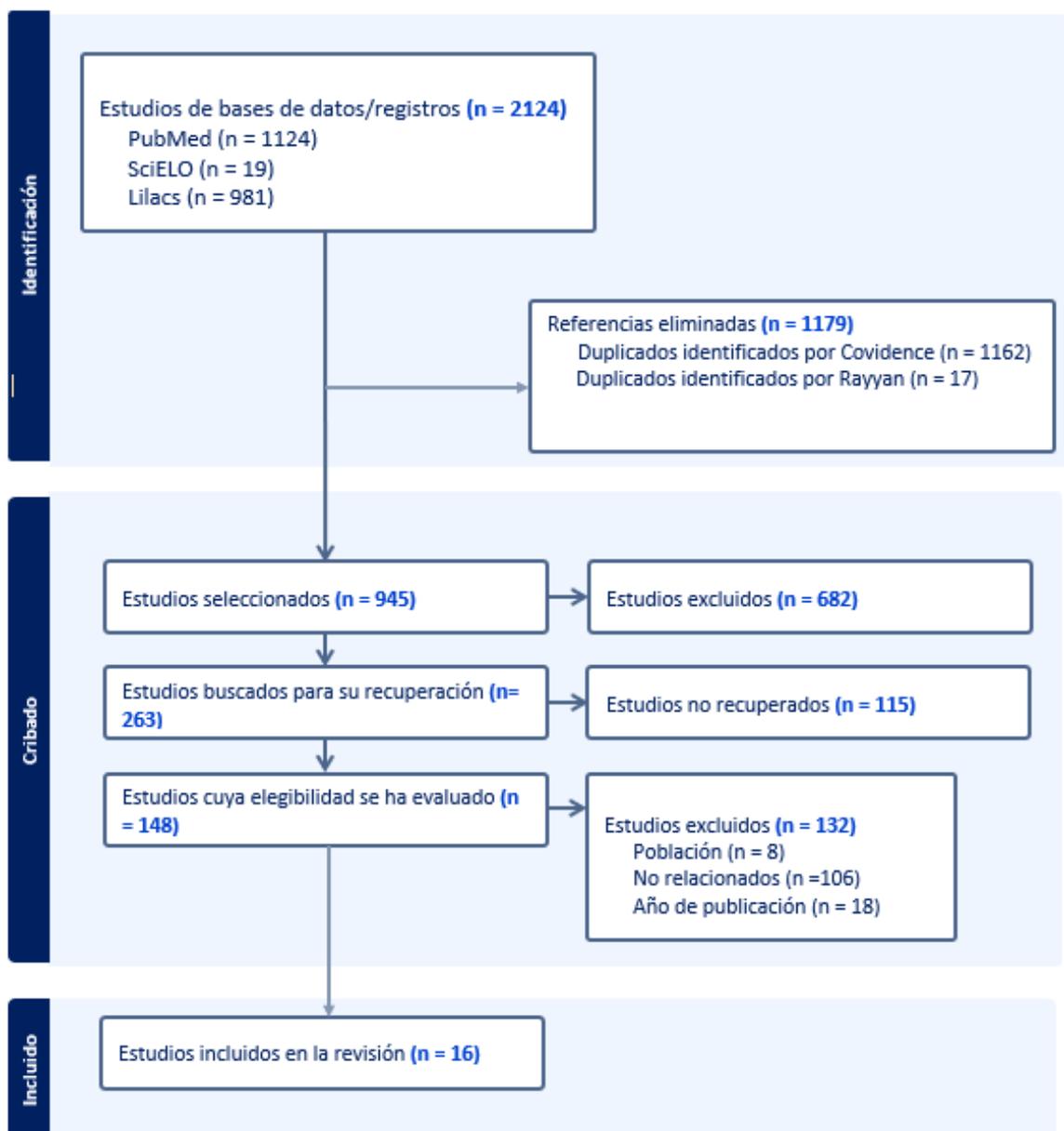
### **5.4 Estrategias de búsqueda y selección de estudios**

Para realizar la investigación, se comenzó con la identificación y búsqueda de las publicaciones, para ello se aplicó el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) (Page et al., 2021). Además, se emplearon los términos MESH (Medical Subject Headings) “MPSS”, “aneuploidies”, “cfDNA”, “massively parallel sequencing”, “pregnant women”, “non-invasive prenatal test”, “prueba prenatal no invasiva”, “AND fetal libre”, luego estos fueron asociados a través de los operadores booleados como ADN en las siguientes combinaciones:

- ((aneuploidies) AND (cfDNA)) AND (massively parallel sequencing))
- ((aneuploidies) AND (pregnant women)) AND (massively parallel sequencing))
- ((aneuploidies) AND (pregnant women)) AND (non-invasive prenatal test))
- ((aneuploidies) AND (non-invasive prenatal test)) AND (massively parallel sequencing))
- ((non-invasive prenatal test)) AND (massively parallel sequencing))
- Detection of aneuploidies in pregnant women.
- massively parallel sequencing of free fetal DNA.
- prueba prenatal no invasiva.
- ADN fetal libre.
- non-invasive prenatal testing for aneuploidies

Para la realización de esta revisión sistemática, se seleccionaron los textos en inglés y español publicados en los últimos 10 años. Con la ayuda de una búsqueda minuciosa de los estudios en las diferentes bases de datos mencionadas anteriormente, se logró obtener un total

de 2124 estudios (PubMed= 1124, Lilacs= 981, SciELO= 19). En la fase inicial del cribado se desarrolló un proceso de eliminación de duplicados. Para ello, se utilizó Covidence (Universidad de Navarra, 2024b) y Rayyan (López, 2019), herramientas que ayudan a identificar artículos duplicados, eliminando 1179 artículos y quedando 945. La segunda etapa del cribado correspondió a la exclusión de 682 artículos de acuerdo con el título y resumen, donde se recuperaron 263 estudios. Posteriormente de los 263 estudios 115 no tuvieron texto completo, por lo que se eliminaron. Para la fase final, donde se realizó la eliminación de artículos con respecto a los criterios de inclusión, se eliminaron 132 artículos. Por lo tanto, 16 artículos fueron seleccionados para la realización de esta revisión sistemática (**Figura 1**).



**Figura 1.** Flujograma de búsqueda y selección de los estudios según modelo de PRISMA.

## **5.5 Proceso de recopilación y extracción de datos**

A través del listado final de los artículos seleccionados, se ejecutó la extracción de la información más relevante de cada estudio, con la finalidad de dar una respuesta a los objetivos planteados en esta revisión. Primeramente, se elaboró una tabla (**Anexo 2**) con las características más importantes de los estudios seleccionados, como: título, autor, año, tipo de estudio, población, resultados y DOI.

Todos los estudios seleccionados en esta revisión sistemática se publicaron en inglés. El año de publicación varió en los 16 artículos entre los años 2014 al 2023. Precisamente cuatro de estos estudios se publicaron en 2015 y 2021, tres en 2019 y un estudio en 2017, 2018, 2020, 2022 y 2023. Así mismo, el desarrollo de cada uno se dio en diferentes partes del mundo, predominando China con 5 estudios, seguido de Francia y Corea con dos, Canadá, Reino Unido, Italia e Irán con uno. Los artículos restantes no indicaron lugar de realización. Con respecto al tipo de estudio, once fueron estudios de cohorte, tres transversales y dos de casos y controles. En la mayoría de los estudios se identificaron principalmente trisomías como: trisomía 21, 18, 13 y 7, seguido de aneuploidías de cromosomas sexuales de manera general en todos los estudios, a diferencia de uno en donde lograron identificar la presencia de la monosomía del cromosoma X o síndrome de Turner. Para la determinación de estas anomalías se utilizó la secuenciación masiva en paralelo, en la cual se requirió una muestra de sangre materna.

## **5.6 Lista de datos**

Las variables de interés fueron seleccionadas en cada uno de los estudios para responder a los objetivos de la presente investigación; estos fueron: Describir la especificidad del método no invasivo NIPT basado en MPSS para la detección de aneuploidías cromosómicas en cfAND en sangre materna. Recolectar datos sobre la sensibilidad de la MPSS para la detección de aneuploidías en el cfADN.

## **5.7 Evaluación de la calidad**

- **Riesgo de sesgo entre los estudios**

Se evaluaron un total de dieciséis estudios para determinar su calidad metodológica. La evaluación de calidad de estos estudios se realizó con el empleo de la herramienta JBI (Jhoanna Briggs Institute), la cual contribuye en el desarrollo de revisiones sistemáticas dentro de la metodología, evaluando los resultados de trabajos publicados, clasificando el riesgo de sesgo como bajo, alto o moderado (Universidad de Navarra, 2024).

De estos artículos, once correspondieron a estudios de cohorte, tres de estudios transversales y dos de casos y controles, los cuales fueron calificados por medio de un test de 11, 8 y 10 preguntas respectivamente, donde los rangos de calificación eran de riesgo bajo con  $\geq 70$  %, riesgo moderado del 50 al 69 % y un riesgo alto  $< 50$  %. Dentro de nuestra evaluación todos los artículos presentaron un resultado  $\geq 70$  % que representa un riesgo de sesgo bajo, garantizando así la integridad, validez y fiabilidad en sus resultados y hallazgos obtenidos en esta revisión (**Anexo 3**).

- **Evaluación de la calidad de la revisión sistemática**

En la presente revisión sistemática se evaluaron la calidad y la presencia de sesgos (**Anexo 4**). En donde se empleó la herramienta PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), la cual nos proporciona una orientación sobre los componentes que debe contar en una revisión sistemática (Codina, 2022). Para esta evaluación se revisaron los 27 ítems que conforman el PRISMA, que abarcan título, resumen, metodología, resultados, discusión y otra información adicional. Luego de la calificación para cada apartado antes mencionado, se pudo obtener un resultado del 74.07 %, que se clasifica dentro de un riesgo de sesgo bajo. Por lo tanto, la metodología empleada dentro de esta investigación es eficiente y de la misma los resultados obtenidos son confiables.

## **5.8 Síntesis de resultados**

De los artículos seleccionados se presentaron los resultados obtenidos en tablas respecto a las variables que se identificaron durante la revisión sistemática, analizando la relación de factores con: Secuenciación masiva en paralelo basado en cfADN para la detección de aneuploidías en mujeres gestantes, las cuales se ordenaron en relación a los objetivos planteados.

## 6 Resultados

A continuación, se presentan los resultados de los 16 artículos incluidos en esta revisión sistemática, los cuales se han organizado y especificado para cada objetivo formulado en este estudio y para lograr dar respuesta a la pregunta de investigación planteada. Además de brindar una mejor comprensión e interpretación de los resultados expuestos en las siguientes tablas.

En la **Tabla 1** se muestran los resultados de la especificidad del método NIPT para la detección de aneuploidías en cfADN de sangre materna. De los 16 estudios, se obtuvo de manera general una especificidad media del 99,82 %. Dentro de las aneuploidías que se pudieron identificar predominaron las trisomías, siendo más frecuente la trisomía 21 con una especificidad media de 99,93 %, seguida de trisomía 18 con una especificidad media de 99,90 %. En tercer lugar, con una especificidad media del 99,82 %, se encuentra la trisomía 13 y, en cuarto lugar, las aneuploidías de cromosomas sexuales con una especificidad media del 99,72 %. También en dos estudios realizados por Wang et al., 2023 y Badeau et al., 2017, lograron presentar una especificidad del 99,92 % y 99,6 % para trisomía 7 y síndrome de Turner específicamente.

**Tabla 1**

*Describir la especificidad del método no invasivo NIPT*

N°	Autor/es	Año publicación	Especificidad
1	Badeau et al.,	2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99,9 % para T21</li> <li>• 99,9 % para T18</li> <li>• 99,8 % para T13</li> <li>• 99,6 % para 45, X</li> </ul>
2	La Verde et al.,	2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 % para T21</li> <li>• 100 % para T18</li> <li>• 99,94 % para T13</li> <li>• 99,83 % para SCA</li> </ul>
3	Guy et al.,	2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99,9 %</li> </ul>
4	Dyr et al.,	2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99,99 % para T21, T18 y T13</li> </ul>
5	Song et al.,	2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 % para T21, T18 y T13</li> <li>• 99,43 % para SCA</li> </ul>
6	Le Conte et al.,	2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99,8 %</li> </ul>

<b>7</b>	Togneri et al.,	2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 % para T21</li> <li>• 99,9 % para T18</li> <li>• 99,8 % para T13</li> </ul>
<b>8</b>	Wang et al.,	2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99,92 % para T21</li> <li>• 100 % para T18</li> <li>• 99,92 % para T7</li> <li>• 99,92 % para SCA</li> </ul>
<b>9</b>	Lee et al.,	2015	• 100 % para T21 y T18
<b>10</b>	Pertile et al.,	2021	• 99,90 %
<b>11</b>	Benachi et al.,	2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99,9 % para T21</li> <li>• 99,9 % para T18</li> <li>• 99,9 % para T13</li> </ul>
<b>12</b>	Motevasselian et al.,	2020	• 99,7 %
<b>13</b>	Y. Zhang et al.,	2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99,92 % para T21</li> <li>• 99,93 % para T18</li> <li>• 99,95 % para T13</li> </ul>
<b>14</b>	H. Zhang et al.,	2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99,95 % para T21</li> <li>• 99,95 % para T18</li> <li>• 99,96 % para T13</li> </ul>
<b>15</b>	Zhu et al.,	2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99,96 % para T21</li> <li>• 99,94 % para T18</li> <li>• 99,96 % para T13</li> </ul>
<b>16</b>	Ge et al.,	2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99,92 % para T21</li> <li>• 99,96 % para T18</li> <li>• 99,88 % para T13</li> </ul>

*Nota.* Test prenatal no invasivo (NITP); Trisomía 21 o síndrome de Down (T21); Trisomía 18 o síndrome de Edwards (T18); Trisomía 13 o síndrome de Patau (T13); Trisomía 7 o síndrome de Williams (T7); aneuploidías de cromosomas sexuales (SCA); monosomía del cromosoma X o síndrome de Turner (45, X).

En la **Tabla 2**, se detallan los resultados sobre la sensibilidad de la MPSS para la detección de aneuploidías. De los 16 artículos seleccionados se presentó de manera general una sensibilidad media del 99.58 %. Así mismo, se logró identificar algunas de las aneuploidías más comunes como trisomía 13 con una sensibilidad media de 99,52 %, seguido de una

sensibilidad media de 99,49 % para trisomía 21 y en tercer lugar para trisomía 18 con una sensibilidad media del 97.66 %. También en el estudio realizado por Badeau et al., 2017 identificaron una sensibilidad del 91.7 % para síndrome de Turner.

**Tabla 2**

*Recolectar datos de la sensibilidad de la MPSS*

<b>N°</b>	<b>Autor/es</b>	<b>Año publicación</b>	<b>Sensibilidad</b>
<b>1</b>	Badeau et al.,	2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99,7 % para T21</li> <li>• 97,8 % para T18</li> <li>• 95,8 % para T13</li> <li>• 91,7 % para 45, X</li> </ul>
<b>2</b>	La Verde et al.,	2021	• 100 % para T21 y T18
<b>3</b>	Guy et al.,	2019	• 97,9 %
<b>4</b>	Dyr et al.,	2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 98,40 % para T21</li> <li>• 97,16 % para T18</li> <li>• 99,99 % para T13</li> </ul>
<b>5</b>	Song et al.,	2015	• 100 % para T21, T18 y T13
<b>6</b>	Le Conte et al.,	2018	• 100 %
<b>7</b>	Togneri et al.,	2019	• 100 %
<b>8</b>	Wang et al.,	2023	• 100 %
<b>9</b>	Lee et al.,	2015	• 100 % para T21 y T18
<b>10</b>	Pertile et al.,	2021	• 99,9 % para T21, T18 y T13.
<b>11</b>	Benachi et al.,	2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 % para T21</li> <li>• 88 % para T18</li> <li>• 100 % para T13</li> </ul>
<b>12</b>	Motevasselian et al.,	2020	• 100 %
<b>13</b>	Y. Zhang et al.,	2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 98,17 % para T21</li> <li>• 96,15 % para T18</li> <li>• 100 % para T13</li> </ul>

<b>14</b>	H. Zhang et al.,	2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99,17 % para T21</li> <li>• 98,24 % para T18</li> <li>• 100 % para T13</li> </ul>
<b>15</b>	Zhu et al.,	2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99,11 % para T21</li> <li>• 100 % para T18</li> <li>• 100 % para T13</li> </ul>
<b>16</b>	Ge et al.,	2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 % para T21</li> <li>• 96,97 % para T18</li> <li>• 100 % para T13</li> </ul>

*Nota.* Secuenciación masiva en paralelo (MPSS); Trisomía 21 o síndrome de Down (T21); Trisomía 18 o síndrome de Edwards (T18); Trisomía 13 o síndrome de Patau (T13); monosomía del cromosoma X o síndrome de Turner (45, X).

## 7 Discusión

Las técnicas moleculares se han empleado en diferentes ámbitos, uno de ellos es el diagnóstico de anomalías cromosómicas, dentro de ellas encontramos las aneuploidías. Al ser consideradas los trastornos cromosómicos más comunes y de mayor relevancia, la OMS (2023) los estima como una causa de mortalidad infantil y de discapacidades a nivel mundial, generando la muerte de más de doscientos mil nacidos en los primeros meses de vida. Dentro de las anomalías más significativas podemos encontrar las trisomías 13 (T13), 18 (T18) y 21 (T21), seguido de aneuploidías de cromosomas sexuales (SCA). Estas patologías causan por lo general retraso intelectual, malformaciones faciales, talla y peso bajo, en otros casos pueden ser más graves, ocasionando incapacidad de moverse, malformaciones cardíacas y renales, afectando la función de órganos y de sistemas (Genosalut, 2022). El diagnóstico de estas patologías se lo puede realizar durante el embarazo, mediante pruebas prenatales que se dividen en dos grupos: las pruebas invasivas y no invasivas. Dentro de las no invasivas podemos encontrar el Test Prenatal No Invasivo (NIPT), que detecta la presencia de aneuploidías mediante el empleo de técnicas moleculares, una de ellas es la secuenciación masiva en paralelo (MPSS) del ADN fetal (cfADN), pese a que hay otras técnicas. Por ello, en el presente estudio se expone la importancia de esta prueba, con el análisis de 16 artículos realizados en diferentes partes del mundo, donde evalúan la especificidad y sensibilidad del NIPT para detectar anomalías cromosómicas basadas en secuenciación masiva en paralelo (MPSS) en cfADN.

El NIPT es una nueva prueba que se está empleando para la detección de aneuploidías en el ADN fetal libre que se encuentra en la sangre de la madre, la cual ha tenido gran acogida en varias partes del mundo. Además, con el empleo de la misma se busca reducir los efectos adversos causados por las pruebas invasivas tales como partos prematuros, infecciones o un aborto espontáneo. Es importante mencionar que, en la presente investigación, la especificidad media obtenida del NIPT fue de 99,82 %, analizando los 16 artículos seleccionados donde se estudiaron muestras de embarazos únicos y gemelares, además de presentar un riesgo alto o bajo de presentar algún tipo de aneuploidías, de los cuales cuatro hablan de la especificidad de forma general para las aneuploidías, doce estudios indican la especificidad para las trisomías más comunes, predominando T21. Dentro de estos artículos tres mencionan la especificación para SCA de forma general. Sin embargo, Badeau et al., 2017 lograron obtener una especificidad del 99,96 % específica para síndrome de Turner en una población de embarazadas con riesgo alto, dado que los fetos que presentaban T13 y T18 murieron en el vientre. Por consiguiente, su estudio confirmatorio no se realizó. Así mismo, Wang et al., 2023 analizaron

muestras de embarazos gemelares y obtuvieron una alta especificidad, predominando T18 con el 100 %, seguido de T13, T21 y SCA con el 99,92 %. Sin embargo, también se detectó una aneuploidía rara como la trisomía 7 (T7) o síndrome de Williams con una especificidad del 99,92 %. Esta anomalía cromosómica se quiso confirmar mediante cariotipificación, pero, debido a que la mayoría de los fetos con esta anomalía se abortan espontáneamente durante el primer trimestre de gestación, no pudo ser confirmada. Por lo tanto, (Wang et al., 2023) lo consideraron como un falso positivo que pudo ser causado por el mosaicismo placentario confinado (CPM). Cabe destacar que, aunque la especificidad es muy alta, la presencia de algunos factores como el CPM, anteriormente mencionado, afecta la efectividad del NIPT, debido a que, durante la gestación, el trofoblasto que forma la capa externa del blastocisto forma la placenta y sufre muchos cambios. Las células mueren y son remplazadas por otras más jóvenes. En este proceso de cambio se desprenden fragmentos de ADN que pasan a la circulación materna a través de la placenta, que se analizan mediante técnicas moleculares (Vega Cuesta, 2020). Mientras que Pertile et al., 2021, indicaron que el NIPT no solo detecta trisomías, sino que es capaz de detectar aneuploidías autosómicas raras (RAA) y deleciones/duplicaciones parciales presentando una especificidad de 99,8 %, para verificar este resultado, se incluyeron muestras con mosaico conocido en la base de datos, debido a que gran proporción de RAA no suelen presentar anomalías ecográficas y no se encuentran asociadas a resultados bioquímicos anormales, por esta razón el NIPT podría brindar información para el manejo y atención del paciente.

La sensibilidad media de la MPSS es del 99,58 %, donde predominaron las aneuploidías más comunes que fueron del grupo de trisomías, donde predominó T13, seguido de T21 y T18 con una sensibilidad media del 99,52 %, 99,49 % y 97,66 % respectivamente. Al mismo tiempo, Benachi et al., 2015 obtuvieron una sensibilidad del 88 % para T18 en 3 de sus pacientes, muy seguramente debido a la fracción fetal (FF) que fue de 4,4; 6,6 y 5,5 %, respectivamente. Cabe destacar que el mínimo de FF requerido es del 4 %, sin embargo, en este estudio los valores obtenidos los consideran deficientes. Inclusive, otro factor que podría afectar la sensibilidad de la MPSS es el mosaicismo, donde existe la presencia de dos o más poblaciones celulares con material genético distinto y en diferentes concentraciones, presentando desafíos en la interpretación y análisis de la secuenciación, para identificar las variantes genéticas presentes (Rubio et al., 2020). Dado esto, se recomienda utilizar microarrays cromosómicos después de la amniocentesis para el diagnóstico confirmatorio, debido a que el cariotipo tiene una resolución más baja.

Para el diagnóstico de las aneuploidías, según Marín (2023) se puede emplear la secuenciación masiva de todo el genoma, suponiendo que dentro del historia familiar no se registren anomalías cromosómicas. Mientras que, si se menciona que en generaciones anteriores existen familiares con alguna alteración cromosómica se puede realizar el Análisis Digital de Regiones Seleccionadas (DANSR) que se utiliza para genes específicos cuando una aneuploidía es conocida (Macher & Ezquieta, 2018). Sin embargo, se pueden emplear otras técnicas moleculares adicionales a la MPSS para la detección de aneuploidías en pruebas invasivas tales como: la reacción en cadena de la polimerasa fluorescente cuantitativa (QF-PCR), la hibridación in situ fluorescente (FISH), la amplificación de sondas dependientes de ligación múltiples (MLPA) y el análisis cromosómico por microarrays (CAM) que puede detectar la presencia de duplicaciones o deleciones de diferentes fragmentos de un gen o diferentes zonas del genoma (Sabalet Moya et al., 2015).

Respecto a lo antes mencionado, el NIPT también brinda ciertas ventajas como un diagnóstico precoz y comodidad al paciente dado que solo se necesita una muestra de sangre. Sus resultados se emiten dentro de 3 a 15 días en función del laboratorio, no presenta riesgo para la madre ni el feto y su tasa de detección es mayor al 99 % en comparación con los screenings tradicionales que no llegan a superar el 75 %. A pesar de todo, pueden existir algunas limitaciones como el mosaicismo que en este caso se encontró en el 25 % de los estudios analizados, embarazos generales en el 31,25 % y la fracción fetal en el 43,75 % que afectan el análisis y rendimiento de la prueba. Así mismo, la escasa cantidad del ADN requeriría de técnicas muy específicas para la detección de aneuploidías, debido a que se necesita un tamaño mínimo de 150 a 300 pares de bases para que el genoma del feto sea representativo (Vega Cuesta, 2020) (Paraíso et al., 2024). Pese a lo descrito anteriormente, el NITP presentó una gran eficiencia en la detección de aneuploidías, gracias a ello se lo podría implementar dentro de los screenings tradicionales e inclusive reemplazarlos; sin embargo, se debe acompañar con técnicas que confirmen la presencia de aneuploidías.

## **7.1 Limitaciones**

Esta revisión sistemática se desarrolló con algunas limitaciones, en especial durante la selección de los estudios. Dado que algunos estudios que brindaban información importante no contaron con texto completo, algunos estudios se requerían pagar para tener acceso a su información, otros presentaban diferente idioma, también se encontraron fuera del periodo establecido. Además, gran parte de artículos contenían información que no se relacionaba con el tema de la investigación, sobre todo la población de estudio que no correspondía a la

seleccionada. También el tiempo para la realización de la revisión sistemática fue muy corto, ya que se debe valorar un periodo de 12 a 18 meses. A pesar de ello, la información que se obtuvo de los estudios incluidos fue óptima para describir la especificidad del NIPT y sensibilidad de la MPSS para detectar aneuploidías.

## **8 Conclusiones**

La especificidad media del NIPT obtenida en este estudio fue del 99,82 %, logrando identificar las aneuploidías más comunes correspondientes al grupo de trisomías 13, 18 y 21, seguido de SCA y aneuploidías raras como T7 en muestras de embarazos únicos y gemelares.

La sensibilidad media de la MPSS fue de 99,58 %, donde se detectaron aneuploidías del tipo de trisomías 13, 18 y 21. La sensibilidad de la T18 fue del 88 % cuyos resultados se vieron afectados por el mosaicismo y la FF.

## **9 Recomendaciones**

- Dar a conocer esta prueba a las mujeres embarazadas para que tengan otra alternativa, antes de realizarse pruebas invasivas. Además, de lograr disminuir los efectos adversos como los partos prematuros y abortos espontáneos.
- Se recomienda que, en posteriores estudios, se evalúen otras técnicas moleculares accesibles a todas las poblaciones, ya que la MPSS aunque tiene una sensibilidad y especificidad superior al 99 %, es demasiado costosa y la tecnología no se encuentra en laboratorios de baja y mediana complejidad.

## 10 Bibliografía

- Abarca Barriga, H. H., Chávez Pastor, M., Trubnykova, M., La Serna Infantes, J. E., & Poterico, J. (2018). Factores de riesgo en las enfermedades genéticas. *SCIELO*.  
<http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v35n1/a07v35n1.pdf>
- Abarca, H., Trubnykova, M., Chavesta, F., Ordoñez, M., & Rondón, E. (2021). Variantes en el número de copias en neonatos aneuploides. *Biomedica*, *41*(2), 1–23.  
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5354>
- Armas García, L., Gomez Valencia, L., García Días, A., Cortes Viayr, A., Leal Soriano, K., & Salas García, R. (2016). ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS DE TIPO NUMÉRICAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO “DR. RODOLFO NIETO PADRÓN” (2005- 2015). *Original Revista de Salud Pública y Nutrición*, *15*(4), 1–8.  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2016/spn164a.pdf>
- Badeau, M., Lindsay, C., Blais, J., Nshimyumukiza, L., Takwoingi, Y., Langlois, S., Légaré, F., Giguère, Y., Turgeon, A. F., Witteman, W., & Rousseau, F. (2017). Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2017*(11).  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011767.pub2>
- Baptist Health. (2017). *Los trastornos de los cromosomas: ¿Qué es una trisomía?* Baptist Health South Florida. [https://baptisthealth.net/es/baptist-health-news/chromosome-disorders-trisomy#:~:text=Una “trisomía” es un trastorno, cromosoma en vez de dos](https://baptisthealth.net/es/baptist-health-news/chromosome-disorders-trisomy#:~:text=Una%20%22trisom%C3%ADa%22%20es%20un%20trastorno,%20cromosoma%20en%20vez%20de%20dos)
- Benachi, A., Letourneau, A., Kleinfinger, P., Senat, M. V., Gautier, E., Favre, R., Bidat, L., Houfflin-Debarge, V., Bouyer, J., & Costa, J. M. (2015). Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. *Obstetrics and Gynecology*, *125*(6), 1330–1337.  
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000874>
- Calero Zea, M. A., Martínez Calero, A. G., Martínez Calero, M. D., & Martínez Calero, N. A. (2023). Estudio del Valor predictivo del ultrasonido como único tamizaje de cromosopatías en gestantes dentro del primer trimestre gestacional en el Centro Imagenológico Ecosalud Guayaquil durante el período 2019-2021. *RECIMUNDO*.  
<https://recimundo.com/index.php/es/article/view/2013/2515>

- Cañadas, A. (2023). *Aneuploidías: ¿Qué son y cómo se detectan?* SAVIA.  
<https://www.saludsavia.com/contenidos-salud/articulos-especializados/aneuploidias-que-son-y-como-se-detectan>
- Codina, Ll. (2022). *Revisiones sistemáticas de la literatura: cómo diseñar el protocolo de una scoping review con PRISMA-P*. <https://www.lluiscodina.com/protocolo-scoping-review/>
- Díaz-Cuéllar, S., Yokoyama-Rebollar, E., & Del Castillo-Ruiz, V. (2016). Genomics of down syndrome. *Acta Pediatrica de Mexico*, 37(5), 289–296.  
<https://doi.org/10.18233/apm37no5pp289-296>
- Dyr, B., Boomer, T., Almasri, E. A., Wardrop, J. L., Rafalko, J., Chibuk, J., & McCullough, R. M. (2019). A new era in aneuploidy screening: CfDNA testing in >30,000 multifetal gestations: Experience at one clinical laboratory. *PLoS ONE*, 14(8), 1–11.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220979>
- Esparza García, E., Cárdenas Conejo, A., Huicochea Montiel, J. C., & Aráujo Solís, M. A. (2017). Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. *Revista Mexicana de Pediatría*, 84(1), 30–39. <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp171g.pdf>
- Finozzi, R., & Álvarez, C. (2022). Síndrome de Turner. *SCIELO*.  
<http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v93n1/1688-1249-adp-93-01-e307.pdf>
- Ge, Y., Li, J., Zhuang, J., Zhang, J., Huang, Y., Tan, M., Li, W., Chen, J., & Zhou, Y. (2021). Expanded noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and copy number variations and parental willingness for invasive diagnosis in a cohort of 18,516 cases. *BMC Medical Genomics*, 14(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12920-021-00955-6>
- Genosalut. (2022). *Aneuploidías fetales: qué son y cómo se detectan durante el embarazo*. 5 Julio. <https://www.genosalut.com/noticias/fertilidad-y-embarazo/aneuploidias-fetales/>
- Guy, C., Haji-Sheikhi, F., Rowland, C. M., Anderson, B., Owen, R., Lacbawan, F. L., & Alagia, D. P. (2019). Prenatal cell-free DNA screening for fetal aneuploidy in pregnant women at average or high risk: Results from a large US clinical laboratory. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, 7(3), 1–9. <https://doi.org/10.1002/mgg3.545>
- La Verde, M., De Falco, L., Torella, A., Savarese, G., Savarese, P., Ruggiero, R., Conte, A., Fico, V., Torella, M., & Fico, A. (2021). Performance of cell-free DNA sequencing-

based non-invasive prenatal testing: experience on 36,456 singleton and multiple pregnancies. *BMC Medical Genomics*, 14(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12920-021-00941-y>

Le Conte, G., Letourneau, A., Jani, J., Kleinfinger, P., Lohmann, L., Costa, J. M., & Benachi, A. (2018). Cell-free fetal DNA analysis in maternal plasma as screening test for trisomies 21, 18 and 13 in twin pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 52(3), 318–324. <https://doi.org/10.1002/uog.18838>

Lee, M.-Y., Cho, D.-Y., Won, H.-S., Hwang, A. R., Jeong, B., Kim, J., & Oh, M. (2015). Performance of Momguard, a new non-invasive prenatal testing protocol developed in Korea. *Obstetrics & Gynecology Science*, 58(5), 340. <https://doi.org/10.5468/ogs.2015.58.5.340>

Lemus Valdés, M. T. (2020). *Aberraciones Cromosómicas de Número*. [http://www.uvsfajardo.sld.cu/sites/uvsfajardo.sld.cu/files/aberraciones\\_de\\_numero.pdf](http://www.uvsfajardo.sld.cu/sites/uvsfajardo.sld.cu/files/aberraciones_de_numero.pdf)

Llamosa Rodríguez, O., Izquierdo Roque, A. I., & Chacón Utria, E. (2017). Trisomía parcial del cromosoma 13: presentación de un caso. *SCIELO*. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1608-89212017000100010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212017000100010)

López Luque, N. A. (2019). *Herramienta de Apoyo a Revisiones Sistemáticas de la Literatura en el Área de la Computación*. <https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/170457/Herramienta-de-apoyo-a-revisiones-sistematicas-de-la.pdf?sequence=1>

Macher Manzano, H., & Ezquieta Zubicaray, B. (2018). Aplicaciones Clínicas De Las Técnicas Actuales De Biología Molecular Secuenciación Masiva En El Diagnóstico Prenatal No Invasivo Programa de Formación Continuada a Distancia SEQC. *Cfc Seqc*, 41–51.

Mantilla Flórez, Y. F., Muñoz Callozos, M. A., Péres Días, C. E., Rodríguez Serrano, L., Cañón Bustos, S., & Tuta, E. A. (2019). Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *SCIELO*. <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v27n2/1909-7700-med-27-02-103.pdf>

Marín, S., Pelegrín, J., & González, G. (2023). *DILEMAS BIOÉTICOS EN DIAGNÓSTICO PRENATAL: TEST PRENATAL NO INVASIVO Y NUEVAS TECNOLOGÍAS*

*BIOETHICAL DILEMMAS IN PRENATAL DIAGNOSIS: NON-INVASIVE*. 34(111), 219–232. <https://doi.org/10.30444/CB.154>

Molina-Giraldo, S., Gaviria, A. M., Beltrán-Acosta, S., Alberto-Castro, C., Rojas-Arias, J. L., Alfonso-Arias, D., Arreaza-Graterol, M., Pinto-Quiñones, M. L., Acuña-Osorio, E., & Solano-Montero, A. F. (2018). Consecuencias y complicaciones de la amniocentesis. Experiencia de dos centros latinoamericanos de medicina materno fetal. *Ginecología y Obstetricia de Mexico*, 86(4), 239–246. <https://doi.org/10.24245/gom.v86i4.1014>

Motevasselian, M., Saleh Gargari, S., Younesi, S., Pooransari, P., Saadati, P., Mirzamoradi, M., Savad, S., Taheri Amin, M. M., Modarresi, M. H., Afrakhteh, M., & Ghafouri-Fard, S. (2020). Non-invasive prenatal test to screen common trisomies in twin pregnancies. *Molecular Cytogenetics*, 13(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s13039-020-0475-8>

OMS. (2023). *Trastornos congénitos*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>

Otter, M., Campforts, B. C. M., Stumpel, C. T. R. M., van Amelsvoort, T. A. M. J., & Drukker, M. (2022). Síndrome Triple X: Trastornos psiquiátricos y deterioro del funcionamiento social como factor de riesgo. *European Psychiatry*, 66(1). <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.2355>

Oviedo Moreno, Ó., & Salvador, Z. (2023). *¿Qué es la biopsia de vellosidades coriales? – Indicaciones y riesgos*. Reproducción Asistida. <https://www.reproduccionasistida.org/que-es-la-biopsia-de-vellosidades-coriales/>

Page, M., Mckenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Wilson, E., McDonald, S., ... Fernández, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790–799.

Paraíso, B., Carti, G. D., Barranquero Gímez, M., & Salvador, Z. (2024). *Test prenatal no invasivo en sangre materna: ventajas e indicaciones*. <https://www.reproduccionasistida.org/test-de-adn-fetal-en-sangre-materna/>

- Pardal-Refoyo, J. L., & Pardal-Peláez, B. (2020). Anotaciones para estructurar una revisión sistemática. *Revista ORL*, *11*(2), 155–160. <https://doi.org/10.14201/orl.22882>
- Pardo, R., Zavala, M., Sanz, P., Daher, V., Tobella, L., Slazar, S., Sanhuenza, C., & Castillo, S. (2021). Trisomía 9, trisomía 13 y trisomía 18: Resultados del análisis citogenético prenatal, Hospital Clínico Universidad de Chile, años 2000-2017. *Revista Bioanálisis*, 38–47. [https://revistabioanalisis.com/images/flippingbook/Rev\\_111n/nota\\_4.pdf](https://revistabioanalisis.com/images/flippingbook/Rev_111n/nota_4.pdf)
- Parra Saavedra, M., Cruz Lemini, M., Borobio, V., Bannasar, M., Goncé, A., & Martínez, J. M. (2014). Diagnóstico Prenatal Amniocentesis: guía práctica. *Diagnóstico Prenatal*, *25*(1), 20–27. <https://www.elsevier.es/es-revista-diagnostico-prenatal-327-articulo-amniocentesis-guia-practica-S217341271300070X>
- Pertile, M. D., Flowers, N., Vavrek, D., Andrews, D., Kalista, T., Craig, A., Deciu, C., Duenwald, S., Meier, K., & Bhatt, S. (2021). Performance of a Paired-End Sequencing-Based Noninvasive Prenatal Screening Test in the Detection of Genome-Wide Fetal Chromosomal Anomalies. *Clinical Chemistry*, *67*(9), 1210–1219. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab067>
- Quiroga de Michelena, M. I., & Díaz Kuan, A. (2016a). Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas. Examen prenatal no invasivo. *SCIELO*. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322016000300008#:~:text=El examen prenatal no invasivo, y anomalías del cromosoma X](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000300008#:~:text=El examen prenatal no invasivo, y anomalías del cromosoma X)
- Quiroga de Michelena, M. I., & Díaz Kuan, A. (2016b). Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas. Examen prenatal no invasivo. *SCIELO*, *62*, 265–268. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322016000300008#:~:text=El examen prenatal no invasivo, y anomalías del cromosoma X](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000300008#:~:text=El examen prenatal no invasivo, y anomalías del cromosoma X)
- Rubio, S., Pacheco-Orozco, R. A., Gómez, A. M., Perdomo, S., & García-Robles, R. (2020). Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Universitas Médica*, *61*(2). <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed61-2.sngs>
- Sabalette Moya, T., Carlos Gil, A. M., Romero Tabares, A., & Beltrán Calvo, C. (2015). *Utilidad de QF-PCR en el diagnóstico prenatal de aneuploidías fetales*.

- Saldarriaga, W., Rengifo-Miranda, H., & Ramírez-Cheyne, J. (2016). Síndrome de trisomía 18. Reporte de un caso clínico. *Revista Chilena de Pediatría*, 87(2), 129–136.  
<https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.08.006>
- Sebastián Illanes, L., Emiliano Pertossi, A., & María Isabel González, Z. (2014). Diagnóstico prenatal no invasivo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(6), 887–893.  
[https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(14\)70635-2](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(14)70635-2)
- SEGO. (2013). Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. *ELSEVIER*, 24(2), 57–72.  
<https://doi.org/10.1016/j.diapre.2012.06.013>
- Song, Y., Huang, S., Zhou, X., Jiang, Y., Qi, Q., Bian, X., Zhang, J., Yan, Y., Cram, D. S., & Liu, J. (2015). Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 45(1), 55–60.  
<https://doi.org/10.1002/uog.13460>
- SYNLAB. (2021). *NIPT: Todo lo que necesita saber sobre el examen de clasificación prenatal no invasivo*. SYNLAB. <https://www.synlab-sd.com/es/blog/nipt-todo-lo-que-necesita-saber-sobre-el-examen-de-clasificacion-prenatal-no-invasivo/>
- Togneri, F. S., Kilby, M. D., Young, E., Court, S., Williams, D., Griffiths, M. J., & Allen, S. K. (2019). Implementation of cell-free DNA-based non-invasive prenatal testing in a National Health Service Regional Genetics Laboratory. *Genetics Research*.  
<https://doi.org/10.1017/S0016672319000119>
- Universidad de Navarra. (2024a). *Revisiones sistemáticas: 6º. Evaluación*. Universidad de Navarra. [https://biblioguias.unav.edu/revisionessistematicas/evaluacion#:~:text=- Las herramientas JBI \(Joanna Briggs, %2Fcritical-appraisal-tools.](https://biblioguias.unav.edu/revisionessistematicas/evaluacion#:~:text=- Las herramientas JBI (Joanna Briggs, %2Fcritical-appraisal-tools.)
- Universidad de Navarra. (2024b). *Revisiones sistemáticas: Covidence*. Universidad de Navarra. <https://biblioguias.unav.edu/revisionessistematicas/covidence#:~:text=La herramienta Covidence es un, datos en una revisión sistemática.>
- Vega Cuesta, E. (2020). *Non-invasive fetal diagnosis testing from maternal blood*.
- Ventura Laveriano, W. R. (2014). Diagnóstico prenatal no invasivo basado en ADN libre fetal: actualización. *SCIELO*.

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322014000300006](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000300006)

- Wang, D., Peng, H., Wang, Y., Hou, Y., Guo, F., Zhu, J., Hu, T., & Yang, J. (2023). Performance of noninvasive prenatal testing for twin pregnancies in South China. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, *40*(9), 2219–2231. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02881-1>
- Zhang, H., Gao, Y., Jiang, F., Fu, M., Yuan, Y., Guo, Y., Zhu, Z., Lin, M., Liu, Q., Tian, Z., Zhang, H., Chen, F., Lau, T. K., Zhao, L., Yi, X., Yin, Y., & Wang, W. (2015). Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: Clinical experience from 146 958 pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *45*(5), 530–538. <https://doi.org/10.1002/uog.14792>
- Zhang, Y., Xu, H., Zhang, W., & Liu, K. (2022). Non-invasive prenatal testing for the detection of trisomy 13, 18, and 21 and sex chromosome aneuploidies in 68,763 cases. *Frontiers in Genetics*, *13*(September), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.864076>
- Zhu, H., Jin, X., Xu, Y., Zhang, W., Liu, X., Jin, J., Qian, Y., & Dong, M. (2021). Efficiency of non-invasive prenatal screening in pregnant women at advanced maternal age. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *21*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03570-6>

## 11 Anexos

**Anexo 1. Tabla de características de los estudios incluidos**

N°	TÍTULO	AUTOR/ES	AÑO PUBLICACIÓN	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO	RESULTADOS	URL/DOI
1	Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women.	Badeau et al.,	2017	Estudio transversal	86.139 mujeres embarazadas desde el 1 de enero de 2007 al 12 de julio de 2016 (CANADA).	Sensibilidad 99,7%, 97,8%, 95,8% y 91,7% para T21, T18, T13 y 45, X, respectivamente. La especificidad (99,9%, 99,9%, 99,8% y 99,6%).	10.1002/14651858.CD011767.pub2
2	Performance of cell-free DNA sequencing-based non-invasive prenatal testing: experience on 36,456 singleton and multiple pregnancies.	La Verde et al.,	2021	Estudio de cohorte transversal	36.456 mujeres embarazadas entre el 8 abril de 2017 al 30 de septiembre de 2019 (ITALIA)	Sensibilidad y especificidad del 100% para T21 y T18 y una especificidad ligeramente inferior para T13 (99,94%) y SCA (99,83%)	10.1186/s12920-021-00941-y

<b>3</b>	Prenatal cell-free DNA screening for fetal aneuploidy in pregnant women at average or high risk: Results from a large US clinical laboratory	Guy et al.,	2019	Estudio de casos y controles (ensayos de detección)	75.658 muestras	La sensibilidad del 97,9 % y la especificidad del 99,9 %.	10.1002/mgg3.545
<b>4</b>	A new era in aneuploidy screening: cfDNA testing in >30,000 multifetal gestations: Experience at one clinical laboratory	Dyr et al.,	2019	Estudio de casos y controles	30.0826 muestras multifetales, octubre de 2011 a diciembre 2017	La sensibilidad y especificidad de T21 (98,40% y 99,99%), T18 (97,16% y 99,99%) y T13 (99,99% y 99,98%).	10.1371/journal.pone.0220979
<b>5</b>	Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies in the first trimester of pregnancy	Song et al.,	2015	Estudio transversal	212 mujeres embarazadas, mayo de 2012 y agosto de 2013 (CHINA)	La sensibilidad y especificidad fue del 100% para T21, T18 y T13. Para SCA la	10.1002/uog.13460

						especificidad fue de 99.43%	
6	Cell-free fetal DNA analysis in maternal plasma as screening test for trisomies 21, 18 and 13 in twin pregnancy	Le Conte et al.,	2018	Estudio de corte transversal	492 pacientes con un embarazo gemelar desde 1 de noviembre de 2013 al 31 de agosto de 2015 (FRANCIA)	387 embarazos dicorionicos, 101 monocoriales. La mediana de la edad materna fue 37 años. La cfDNA fue positiva para 4 casos de T21, 1 T18 y 1 T3. La sensibilidad fue del 100% y la especificidad del 99.8%.	10.1002/uog.18838
7	Implementation of cell-free DNA-based non-invasive prenatal testing in a National Health Service Regional	Togneri et al.,	2019	Estudio de cohorte transversal Análisis retrospectivo (2 cohortes) y prospectivo	> de 1000 pacientes (215 retrospectivos y 840 prospectivos, del 14 de septiembre de 2015 al 16 de	La sensibilidad fue de 100% y especificidad de 100% T21, 99,9% T18 y 99.8% T13.	10.1017/S0016672319000119

	Genetics Laboratory			(1 cohorte) (transversal)	marzo de 2018) (REINO UNIDO)		
<b>8</b>	Performance of noninvasive prenatal testing for twin pregnancies in South China	Wang et al.,	2023	Estudio de cohorte transversal	2010 mujeres con embarazos gemelares, desde enero 2015 a diciembre de 2020, (CHINA)	La especificidad NITP (99,92% T21, 100% T18, 99,92% T7, 99,92% SCA) y sensibilidad fue de 100%. La NIPT plus la especificidad (99,48% CNV, 100% T21, 99,85% T7, 99,41% SCA) y la sensibilidad del 100%.	10.1007/s10815-023-02881-1
<b>9</b>	Performance of Momguard, a new non-invasive prenatal testing	Lee et al.,	2015	Estudio de cohorte	93 mujeres embarazadas desde agosto 2014 al febrero 2015 (COREA)	La sensibilidad y especificidad para T21 fue de 100%, T18 100%, para T13	10.5468/ogs.2015.58.5.340

	protocol developed in Korea					se confirmó por cariotipo.	
<b>10</b>	Performance of a Paired-End Sequencing-Based Noninvasive Prenatal Screening Test in the Detection of Genome-Wide Fetal Chromosomal Anomalies	Pertile et al.,	2021	Estudio de cohorte transversal	2509 muestras (muestras únicas y gemelares), abril de 2015 a junio de 2018.	La sensibilidad para T21, T18 y T13 fue del 99.95 y la especificidad del 99,90%.	10.1093/clinchem/hvab067
<b>11</b>	Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination	Benachi et al.,	2015	Estudio transversal	900 embarazos desde diciembre de 2012 a octubre de 2013 (FRANCIA)	T21 presento una sensibilidad del 100% y especificidad de 99,9%, T18 sensibilidad de 88% y especificidad de 99,9%, T13 sensibilidad de 100%	10.1097/AOG.0000000000000874

						y especificidad de 99,9%.	
<b>12</b>	Non-invasive prenatal test to screen common trisomies in twin pregnancies	Motevasselian et al.,	2020	Estudio de cohorte	500 embarazos gemelares, entre marzo de 2016 y diciembre de 2018. (IRAN)	La sensibilidad y especificidad combinadas del NIPT fue de 100% y 99,7%.	10.1186/s13039-020-0475-8
<b>13</b>	Non-invasive prenatal testing for the detection of trisomy 13, 18, and 21 and sex chromosome aneuploidies in 68,763 cases	Y. Zhang et al.,	2022	Estudio de cohorte	68.763 muestras de sangre materna desde enero de 2020 a diciembre de 2020. Beijing (CHINA)	La especificidad de T21, T18, T13 (99,92%, 99,93%, 99,95% y la sensibilidad de 98,17%, 96,15%, 100% respectivamente).	10.3389/fgene.2022.864076
<b>14</b>	Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical	H. Zhang et al.,	2015	Estudio de cohorte	146.958 embarazos entre 1 de enero del 2012	Sensibilidad: T21 99,175; T18 98,24%; T13 100%. Especificidad: T21	10.1002/uog.14792

	experience from 146,958 pregnancies				y 31 de agosto de 2013 (CHINA)	99,95%; T18 99,955; T13 99,96%.	
<b>15</b>	Efficiency of non- invasive prenatal screening in pregnant women at advanced maternal age	Zhu et al.,	2021	Estudio de cohorte	29.343 mujeres embarazadas desde 1 de febrero de 2015 a 31 diciembre de 2018 (CHINA)	Sensibilidad: T21 99,11%; T18 100%; T13 100%. Especificidad: T21 99,96%; T18 99,945; T13 99,96%.	10.1186/s12884-021-03570-6
<b>16</b>	Expanded noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and copy number variations and parental willingness for invasive diagnosis in a cohort of 18,516 cases	Ge et al.,	2021	Estudio de cohorte	24.702 mujeres embarazadas desde enero 2013 hasta abril de 2019	Sensibilidad: T21 100%; T18 96,67%; T13 100%. Especificidad: T21 99,92%; T18 99,96%; T13 99,88%	10.1186/s12920-021-00955-6

**Anexo 2. Matriz de la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión sistemática.**

<b>N°</b>	<b>AUTOR</b>	<b>%SI</b>	<b>RIESGO</b>
1	Badeau et al.,	87.5%	Bajo
2	La Verde et al.,	100%	Bajo
3	Guy et al.,	90%	Bajo
4	Dyr et al.,	90%	Bajo
5	Song et al.,	100%	Bajo
6	Le Conte et al.,	81.81%	Bajo
7	Togneri et al.,	90.90%	Bajo
8	Wang et al.,	90.90%	Bajo
9	Lee et al.,	72.72%	Bajo
10	Pertile et al.,	72.725	Bajo
11	Benachi et al.,	87.5%	Bajo
12	Motevasselian et al.,	81.81%	Bajo
13	Y. Zhang et al.,	90.90%	Bajo
14	H. Zhang et al.,	81.815	Bajo
15	Zhu et al.,	90.90%	Bajo
16	Ge et al.,	90.90%	Bajo

*Nota:* Elaboración propia

**Anexo 3. Matriz de la evaluación de calidad de la revisión sistemática empleando el método prisma.**

<b>Sección</b>	<b>Temas</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Parcial</b>
<b>Título</b>	1. Título	X		
<b>Resumen</b>	2. Resumen	X		
	3. Razón fundamental	X		
	4. Objetivos	X		
<b>Métodos</b>	5. Criterios de elegibilidad		X	
	6. Fuentes de información	X		
	7. Estrategia de búsqueda	X		
	8. Proceso de selección	X		
	9. Proceso de recopilación de datos	X		
	10. Elementos de datos	X		
	11. Evaluación del sesgo del riesgo del estudio	X		
	12. Medidas de efecto	X		
	13. Métodos de síntesis		X	
	14. Evaluación del sesgo de notificación			X
	15. Evaluación de certeza	X		
<b>Resultados</b>	16. Selección de estudios	X		
	17. Características del estudio	X		
	18. Riesgo de sesgo en los estudios	X		
	19. Resultados de estudios individuales	X		
	20. Resultados de síntesis	X		
	21. Reportar sesgos			X
	22. Certeza de la evidencia	X		
<b>Discusión</b>	23. Discusión		X	
<b>Otra información</b>	24. Registro y protocolo		X	
	25. Apoyo			X
	26. Conflicto de intereses	X		
	27. Disponibilidad de datos, código y otros materiales	X		
	<b>Total</b>	20	4	3
	<b>Porcentaje</b>	74.07%	14.8%	11.1%

*Nota:* Elaboración propia

## Anexo 5. Certificado de pertinencia del Proyecto de Integración Curricular.



UNL

Universidad  
Nacional  
de Loja

Facultad  
de la Salud  
Humana

Memorando Nro. UNL-FSH-CLC-2023-0456-M  
Loja, 18 de agosto de 2023

**PARA:** Señorita  
María Alejandra Moncayo Herrera  
**ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA  
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA.**

**ASUNTO:** Envío de pertinencia

Por medio del presente, me permito correr traslado el Oficio emitido por Lic. María del Cisne Loján González Mg. Sc., docente de la Carrera de Laboratorio Clínico, con respeto a la estructura, coherencia y pertinencia del tema de investigación: **"SECUENCIACIÓN MASIVA EN PARALELO BASADO EN cfADN PARA LA DETECCIÓN DE ANEUPLOIDÍAS EN MUJERES GESTANTES. REVISIÓN SISTEMÁTICA"**; de su autoría, con la finalidad de que se siga el proceso, quedando aprobado el mismo por parte de esta dependencia; y, se continúe con el proceso correspondiente de conformidad a los Art. 225, 226, 227, 228, 229 y 230 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes

Atentamente,



Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta

**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO  
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

**Referencia:** Correo electrónico  
**Anexo:** Archivo Secretaría de la Carrera  
**Elaborado por:** Sandra Freire. DIRECTORA DE CARRERA

Calle Manuel Monteros  
tras el Hospital Isidro Ayora - Loja - Ecuador  
072 - 57 1379 Ext. 102

## Anexo 6. Certificado de asignación de director del Trabajo de Integración Curricular.



UNL

Universidad  
Nacional  
de Loja

Facultad  
de la Salud  
Humana

Memorando n°. UNL-FSH-DCLC-2023-0621-M  
Loja, 25 de octubre de 2023

**PARA:** Licenciada  
María del Cisne Loján González.  
**DOCENTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA  
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

**ASUNTO:** Designación de Director del Trabajo de Investigación Curricular

Por el presente y dando cumplimiento a lo dispuesto en el Artículo 228 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja, aprobado el 7 de julio de 2009 una vez que ha cumplido con todos los requisitos y considerando que el proyecto de tesis fue aprobado; me permito hacerle conocer que esta Dirección le ha designado Directora del trabajo de Investigación curricular, titulado: **"SECUENCIACIÓN MASIVA EN PARALELO BASADO EN cfADN PARA LA DETECCIÓN DE ANEUPLOIDÍAS EN MUJERES GESTANTES.REVISIÓN SISTEMÁTICA"**, de autoría de la Srta. **MARÍA ALEJANDRA MONCAYO HERRERA**, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico.Particular que me permito comunicar para fines pertinentes.

Atentamente,

  
Dra. Sandra Freire Cuesta  
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO  
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

**Referencia:** Correo electrónico  
**Anexo** Archivo Secretaría de la Carrera  
**Elaborado por:** María del C. Salazar L. **ANALISTA DE APOYO A LA GESTIÓN ACADÉMICA-FSH**

Calle Manuel Monteros  
tras el Hospital Isidro Ayora - Loja - Ecuador  
072-57 1379 Ext.102

## Anexo 7. Certificado de la traducción de resumen al idioma inglés

Lic. Andrea Sthefanía Carrión Mgs

0984079037

[andrea.s.carrion@unl.edu.ec](mailto:andrea.s.carrion@unl.edu.ec)

Loja-Ecuador

Loja, 29 de marzo del 2024

La suscrita, Andrea Sthefanía Carrión Fernández, Mgs, **DOCENTE EDUCACIÓN SUPERIOR** (registro de la SENESCYT número: 1008-12-1124463), **ÁREA DE INGLÉS-UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA**, a petición de la parte interesada y en forma legal.

**CERTIFICA:**

Que la traducción del resumen del documento adjunto, solicitado por la señorita: **María Alejandra Moncayo Herrera** con cédula de ciudadanía **No. 1150573390**, cuyo tema de investigación se titula: **"Secuenciación masiva en paralelo basado en cfADN para la detección de aneuploidías en mujeres gestantes. Revisión sistemática"** ha sido realizado y aprobado por mi persona, Andrea Sthefanía Carrión Fernández, Mgs. en Pedagogía.

El apartado del Abstract es una traducción textual del Resumen aprobado en español.

Particular que comunico en honor a la verdad para los fines académicos pertinentes, facultando al portador del presente documento, hacer el uso legal pertinente.

**ANDREA STHEFANIA  
CARRION  
FERNANDEZ**

Firmado digitalmente  
por ANDREA STHEFANIA  
CARRION FERNANDEZ  
Fecha: 2024.03.29  
15:44:57 -06'00'

**Andrea Sthefanía Carrión Fernández. Mgs.**

**English Professor**