

Artículo de Revisión

Irene Madrigal Bajo*, Meritxell Jodar Bifet y Celia Badenas Orquin

Implementación del ADN libre circulante para la detección de aneuploidías fetales

<https://doi.org/10.1515/almed-2024-0110>
Recibido 18-07-2024; aceptado 23-01-2025;
publicado en línea 28-02-2025

Resumen

Introducción: El ADN libre circulante (ADN-lc) son fragmentos de ADN extracelulares que circulan libremente por la sangre y que se originan a partir de la apoptosis de diversos tipos celulares, como por ejemplo células hematopoyéticas o, en gestaciones, de células trofoblásticas provenientes de la placenta.

Contenido: El estudio del ADN-lc se ha incluido como prueba de cribado prenatal para la detección de anomalías cromosómicas y, a diferencia de otras técnicas invasivas como la amniocentesis o la biopsia de vellosidades coriónicas, se realiza mediante un análisis de sangre materna. Gracias a la utilización de tecnologías avanzadas en el estudio del ADN-lc, como la secuenciación de ADN o los arrays de SNPs, es posible identificar gestaciones con riesgo de trisomía 21, trisomía 18 o trisomía 13.

Resumen: Este test ha demostrado una alta precisión y fiabilidad, con tasas de detección superiores al 99 % para trisomía 21 y una muy baja tasa de falsos positivos y falsos negativos. En algunos países ya se ha implementado como una herramienta de cribado combinado o cribado universal.

Perspectiva: A medida que la tecnología avanza y se vuelve más accesible, se espera que se puedan obtener pruebas aún

más precisas para otras anomalías genéticas en el diagnóstico prenatal.

Palabras clave: ADN libre circulante; cribado prenatal; test prenatal no invasivo; diagnóstico prenatal

Introducción

El cribado combinado de primer trimestre (CCPT) y segundo trimestre (CCST) han sido utilizado desde los años 80 para la detección de las aneuploidías fetales más frecuentes como son la trisomía del cromosoma 21 (T21), la trisomía del cromosoma 18 (T18) y la trisomía del cromosoma 13 (T13). A lo largo de los años este cribado ha evolucionado de forma significativa. Actualmente, el CCPT incluye análisis de marcadores bioquímicos en sangre materna como la proteína plasmática asociada al embarazo A (PAPP-A) y la hormona gonadotropina coriónica humana libre beta (β -hCG). El CCST incluye el análisis de niveles de alfa-fetoproteína (AFP), estriol no conjugado (uE3), β -hCG e inhibina A. En ambos casos se incluye además la medición de la translucencia nuchal del feto mediante ecografía. La precisión y la capacidad de detección de ambos cribados han mejorado significativamente, reduciendo la tasa de falsos positivos (FP) y minimizando la necesidad de procedimientos invasivos confirmatorios. En los años 90 la tasa de detección (TD) del CCPT era de aproximadamente el 90 %, con una tasa de FP del 5 %. Cuando el CCPT o CCST indican un riesgo alto de aneuploidía, se requiere la realización de una prueba invasiva, ya sea una biopsia de corion o una amniocentesis, que conllevan un pequeño riesgo asociado de aborto. En 1997, Lo y colaboradores descubrieron ADN fetal que circulaba por la sangre materna [1]. Este descubrimiento sentó las bases para el desarrollo de pruebas prenatales no invasivas basadas en el estudio del ADN libre circulante (ADN-lc). En la última década, múltiples estudios han demostrado que el test del ADN-lc fetal en sangre materna permite establecer un riesgo de T13, T18 y T21 con una sensibilidad y especificidad superior al cribado combinado y con una reducción de FP. Esto sugiere que el estudio del ADN-lc podría utilizarse en combinación con el CCPT o de forma universal para mejorar la precisión de la detección de anomalías genéticas en el feto en

***Autor para correspondencia:** Irene Madrigal Bajo, Servicio de Bioquímica y Genética, Hospital Clínic de Barcelona e FCRB-Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Villarroel 170, 08036 Barcelona, España; and CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), 08036 Barcelona, España, E-mail: imadbajo@clinic.cat. <https://orcid.org/0000-0002-7229-1199>

Meritxell Jodar Bifet, Servicio de Bioquímica y Genética, Hospital Clínic de Barcelona e FCRB-Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España; and Unidad de Genética, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Celia Badenas Orquin, Servicio de Bioquímica y Genética, Hospital Clínic de Barcelona e FCRB-Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España; and CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER) Barcelona, España

un estadio temprano del embarazo. El ADN-lc son fragmentos de ADN extracelulares que circulan libremente en el torrente sanguíneo y que puede provenir de diversas fuentes. Todos los individuos presentan ADN-lc en la sangre ya que el origen de este ADN es la apoptosis de diversos tipos celulares, principalmente de células hematopoyéticas [2]. En los últimos años se ha visto que la apoptosis de células procedentes de tumores libera una gran cantidad de ADN al torrente sanguíneo, y su estudio permite realizar un seguimiento de los tumores mediante un test no invasivo [3, 4]. De forma similar se puede realizar un seguimiento de aceptación o rechazo del órgano trasplantado mediante el estudio del ADN liberado al torrente sanguíneo por las células de órganos trasplantados, permitiendo determinar la aceptación o rechazo del órgano trasplantado [5, 6]. En mujeres gestantes existe una mezcla de ADN-lc materno y fetal, y el origen de este último es la apoptosis de células trofoblásticas [7, 8]. El ADN-lc fetal se puede detectar a partir de la semana 6 del embarazo y todo el ADN del feto está representado. Dado que su origen es placentario, su presencia desaparece después del nacimiento. El tamaño está entre 150pb y 200pb, ligeramente inferior al tamaño del ADN-lc materno. Esta diferencia permite, en algunas de las metodologías utilizadas, diferenciar los fragmentos de ADN-lc materno del fetal, y establecer la fracción fetal (FF), es decir qué porcentaje del ADN-lc que se estudia es de origen fetal.

Metodologías de estudio del ADN-lc en diagnóstico prenatal

La tecnología aplicada para el estudio del ADN-lc ha avanzado de forma significativa en los últimos años y permite la detección de diversas anomalías genéticas de una forma precisa y no invasiva para el feto (Tabla 1).

Secuenciación masiva

La secuenciación masiva es actualmente una de las más utilizadas en el estudio del ADN-lc, tanto de origen materno como fetal. Esta metodología genera millones de lecturas de secuencias que se alinean a un genoma de referencia humano y posteriormente se contabilizan el número de lecturas para determinar si existe un exceso (trisomía) o déficit (monosomía) de estas secuencias indicando la presencia de aneuploidías de un determinado cromosoma. Esta tecnología permite además ampliar el estudio al resto de cromosomas e identificar variaciones en número de copia (CNV) superiores a 7Mb.

Tabla 1: Principales propiedades de las tecnologías para el estudio de ADN-lc.

Características	NGS	SNPs	RCR
Edad gestacional mínima	10	9	10
Estudio trisomías comunes	SI	SI	SI
Estudio trisomías raras	SI	SI	NO
Estudio anomalías sexuales	SI	SI	SI
Detección triploidía	NO	SI	NO
Detección DUP	NO	SI	NO
Detección CNVs	>7Mb	SI ^c	NO
Detección mosaicos ^a	SI ^b	NO	NO
Estudio gemelares	SI	SI	SI
Determinación FF	SI	SI	NO
Determinación cigosidad	NO	SI	NO

Modificado de Benn et al., 2023. ^aDescripción página 9. ^bSi el porcentaje de mosaico es elevado. ^cSegún diseño del array. DUP, disomía uniparental; CNV, variaciones en número de copia; NGS, next generation sequencing; SNP, single nucleotide polymorphisms; RCR, replicación del círculo rodante; FF, fracción fetal.

Análisis de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)

El análisis de polimorfismos de SNP mediante el uso de un array se basa en la proporción relativa de genotipos maternos y fetales para diferenciar entre ambos orígenes [9, 10]. Permite calcular la probabilidad máxima de que el feto presente o no alguna aneuploidía. A diferencia de la secuenciación masiva, es necesario estudiar el plasma (ADN-lc materno y fetal), y ADN materno celular. Este método permite además de la detección de triploidías y disomías uniparentales (DUP) [11, 12].

Cuantificación directa de fragmentos de ADN-lc o replicación del círculo rodante (RCR)

La RCR es una tecnología que destaca por convertir fragmentos cromosómicos en objetos cuantificables de forma digital, y no requiere amplificación mediante PCR ni secuenciación [13, 14], por lo que esta técnica es económicamente más rentable y accesible. La sensibilidad y especificidad para la detección de aneuploidías es alta, incluso en fracciones fetales más bajas, lo que mejora su solidez y utilidad clínica [15, 16]. Sin embargo, actualmente solo es posible utilizar cuatro fluoróforos (colores) diferentes, lo que limita solo la detección a las aneuploidías más frecuentes (T21, T18 y T13) y aneuploidías de los cromosomas sexuales (ACS).

Sensibilidad y especificidad en la detección aneuploidías cromosómicas

Aneuploidías de los cromosomas 21, 18 y 13

El estudio del ADN-lc en sangre materna es una técnica avanzada que permite la detección de T21, T18 y T13 de manera no invasiva para el feto [17]. Este test se puede realizar a partir de semana 10, a partir de la cual el porcentaje de ADN fetal libre circulante puede ser superior al 3 %, permitiendo un mejor control de las gestaciones. Dos grandes estudios han reportado que la frecuencia de detección de T21, T18 y T13 en gestantes con CCPT alto ($\geq 1:200$) está ~2,3 % para T21, de 0,4 % para T18 y de 0,4 % para T13 [18, 19]. En cambio, en gestantes sin seleccionar, la frecuencia de detección se sitúa entre 0,3–0,5 % para T21, 0,07–0,1 % para T18 y el 0,05–0,08 % para T13 [19, 20]. La sensibilidad y especificidad permiten evaluar la precisión y efectividad del estudio del ADN-lc en el contexto del cribado prenatal. Los métodos utilizados para estudiar el ADN-lc varían de forma considerable, sin embargo, existen diferencias relativamente pequeñas en el rendimiento del cribado de las T21, T18 y T13, principalmente en embarazos únicos. La mayoría de los estudios de validación evalúan el rendimiento de la detección de aneuploidías en muestras de plasma materno procedentes de gestaciones en las que se ha realizado un diagnóstico mediante un test invasivo (detección de falsos negativos (FN)) o mediante pacientes nacidos vivos sanos o afectados (detección de FN o FP). La sensibilidad indica la capacidad de la prueba para detectar fetos con aneuploidías específicas. Para la T21, la sensibilidad suele ser muy alta, alrededor del 99,7 % (95 % CI, 99,1–99,9 %). Para la T18 se reduce un poco y está alrededor del 97,8 % (95 % CI 94,9–99,1 %) y para la T13 se sitúa cerca del 97,0 % (95 % CI 65,8–100 %) [19, 21–24]. La tasa de FP combinada es del 0,13 %, siendo superior en los casos de T18 y T13. Por otro lado, la especificidad indica la capacidad de la prueba para excluir fetos sin aneuploidías específicas, es decir que con un resultado de riesgo bajo por ADN-lc, el feto no presente aneuploidía. En caso de presentarla el resultado sería un FN. Para la detección de aneuploidías comunes la especificidad detectada es superior al 99 % [19, 21–24]. Los altos porcentajes de sensibilidad y especificidad hacen que el estudio del ADN-lc sea una herramienta fiable y valiosa para la detección temprana de condiciones genéticas como las T21, T18 y T13.

Los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) son métricas esenciales en la evaluación de la precisión y utilidad clínica de las pruebas de ADN-lc en el cribado prenatal. Estos valores dependen de varios factores como

pueden ser la prevalencia de la condición, la fracción de ADN-lc fetal, y la sensibilidad y especificidad de la prueba utilizada. En definitiva, estos valores proporcionan información sobre la probabilidad de que un resultado positivo o negativo sea correcto. El VPP es la probabilidad de que un feto presenta aneuploidía cuando el resultado de la prueba es de alto riesgo, y se calcula dividiendo el número de positivos verdaderos por el número de positivos verdaderos más el número de FP. El VPN es la probabilidad de que un feto no presente aneuploidía cuando el resultado de la prueba es de bajo riesgo, y se calcula dividiendo el número de verdaderos negativos por el número de verdaderos negativos más el número de FN. Las técnicas que presentan alta sensibilidad (capacidad para detectar verdaderos positivos) y alta especificidad (capacidad para detectar verdaderos negativos) mejoran ambos valores predictivos. Por ejemplo, el VPP para la T18 puede ser menor que el de la T21 debido a la menor sensibilidad y prevalencia de la T18.

Aneuploidías del par sexual

Las ACSs incluyen condiciones como el síndrome de Turner (45,X), el síndrome de Klinefelter (47,XXY), el síndrome de Triple X (47,XXX) y otras alteraciones relacionadas con los cromosomas X e Y. En la actualidad, el rendimiento para la detección de ACS es alto [25, 26]. No obstante, este rendimiento puede ser algo inferior en caso de monosomía X, debido fundamentalmente a las tasas más altas de mosaicismo tanto placentario como materno para esta aneuploidía [27, 28]. El mosaicismo es la presencia de células del mismo individuo con diferente dotación genética. La inclusión de ACSs en estudio del ADN-lc ha sido un tema de debate entre los profesionales médicos. Algunas ACSs, como por ejemplo el síndrome de Turner (45,X) o el síndrome Klinefelter (47,XXY) pueden tener repercusiones importantes en la salud o fertilidad, respectivamente. Sin embargo, su inclusión en el estudio del ADN-lc es controvertida ya que existen autores que consideran que estas aneuploidías pueden provocar síntomas leves o ningún síntoma [29] y, si se introducen como prueba de cribado alternativa al cribado combinado, incrementar el coste económico del cribado [30]. Esta variabilidad complica el proceso de toma de decisiones tanto para los obstetras como para los progenitores.

Aneuploidías cromosómicas raras

La detección de aneuploidías cromosómicas raras (ACR), es decir de cromosomas autosómicos diferentes a los cromosomas 13, 18 y 21, es una herramienta importante a nivel de

cribado cromosómico. Si bien la presencia de trisomía completa no es compatible con la vida, su presencia en mosaico, es decir que la trisomía está solo en un porcentaje de células, puede estar vinculada a un funcionamiento anormal de la placenta. Por ejemplo, el mosaicismo placentario de T16 se asocia con problemas en el crecimiento fetal. Estas gestantes presentan un mayor riesgo de preeclampsia por lo que debe hacerse un seguimiento más específico del embarazo y probablemente inducir el parto en los casos más graves. Diversos estudios han implementado el análisis de ACR en el estudio del cribado prenatal. La TD de ACR en población general está entre 0,18 % y 0,32 %, con un VPP del 6 %. Las ACR más comunes detectadas son las T7, T8, T16, T20 y T22 [20, 31].

Embarazos gemelares

La detección de aneuploidías en embarazos gemelares es algo más complejo que en embarazos únicos, pero la sensibilidad y especificidad es similar a la de embarazos únicos [32, 33]. Se debe tener en cuenta que, en embarazos gemelares, el ADN-lc proviene de ambos fetos, lo que puede complicar la interpretación de los resultados. En gemelos monocigóticos (20–30 % gestaciones múltiples) ambos fetos presentan idéntico ADN, por lo que las aneuploidías, en principio, afectan a ambos fetos por igual. En gemelos dicigóticos (60–70 % gestaciones múltiples) es crucial diferenciar entre las contribuciones de cada feto para detectar aneuploidías específicas de cada uno y las diferencias en la contribución de cada feto al ADN-lc total pueden dificultar la identificación de aneuploidías específicas de uno de los fetos. Determinar la FF de cada feto es posible solo con algunas de las técnicas disponibles hoy en día, por lo que la mayoría de las veces no se puede establecer qué feto presenta alto riesgo de la aneuploidía detectada y qué fracción fetal presenta cada uno. Es importante destacar que la presencia de fetos discordantes o gemelos evanescentes puede alterar los resultados del ADN-lc [34]. La incidencia de gemelos evanescentes ocurre aproximadamente en el 50 % de los embarazos con tres o más sacos gestacionales, en el 36 % de los embarazos gemelares y en el 20–30 % de los embarazos logrados con técnicas de reproducción asistida [35].

Tasa de no resultados

La falta de resultados puede variar ampliamente entre diferentes estudios, pero generalmente se encuentra en el rango del 1 % al 5 %. [12, 36], y en un 50–75 % de los casos, la repetición del análisis con una nueva muestra sanguínea

permite obtener un resultado. La baja FF es una de las principales causas en la falta de resultados y, aunque existen discursos contradictorios, puede ser debida a diversos factores, entre los que destacan una placenta pequeña [37, 38] o un índice de masa corporal (IMC) elevado de la gestante posiblemente debido a una mayor inflamación y tejido adiposo necrótico en estas gestantes [39–41]. En 2018, Chan y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo y reportaron que las gestantes con estudios de ADN-lc “sin resultados” tenían un mayor riesgo respecto a un grupo control de presentar aneuploidías cromosómicas (6,5 % versus 0,2 %), preeclampsia (11 % versus 1,5 %) y diabetes gestacional (23 % versus 7,5 %) [42]. Algunas investigaciones sugieren que existe una asociación entre la no obtención de resultados en el estudio del ADN-lc y la presencia de ciertas aneuploidías cromosómicas como el síndrome de Turner o con un mayor riesgo de T13 o T18 [36, 43]. La presencia de enfermedades autoinmunes en la gestante también se ha relacionado con la falta de resultado, principalmente debido a que las reacciones inflamatorias pueden aumentar el porcentaje de ADN-lc materno o enmascarar la presencia del ADN fetal en la sangre materna [44, 45].

Factores que pueden afectar la sensibilidad y especificidad en el estudio del ADN-lc

Existen diversas circunstancias que pueden alterar el resultado del estudio del ADN-lc, obteniéndose en estos casos resultados discordantes. Diversos estudios han reportado que las causas principales son la presencia de mosaicos fetales o maternos, presencia de gemelos evanescentes o tumores maternos, entre otros [46, 47].

Presencia de mosaicismos fetales

La detección de mosaicismo es una de las limitaciones descritas en el estudio del ADN-lc. La presencia de mosaicos, tanto placentarios como fetales, puede dar lugar a resultados FP o FN [45]. Aunque se sabe que la información genética de los tejidos placentarios es representativa del feto, en la mayoría de los casos se observa el mosaicismo, principalmente placentario, en 1–2 % de los cariotipos [27]. El origen del ADN-lc fetal es placentario mientras que el origen del ADN obtenido del líquido amniótico es fetal, por lo tanto, en gestaciones con mosaicos confinados a placenta, el resultado del ADN-lc y del LA va a ser discordante. En las gestaciones con mosaicos confinados a la placenta el resultado del

ADN-lc será FP ya que la aneuploidía solo está presente en un porcentaje de células placentarias. En los mosaicos fetales, el estudio ADN-lc será un FN ya que la aneuploidía está solo presente en un porcentaje de células fetales. Y por último está el mosaicismo generalizado, en el que el mosaico está tanto en placenta como en el feto. El resultado del ADN-lc será concordante con el del feto, siempre y cuando el grado de mosaicismo, es decir porcentaje de células que presentan la aneuploidía, sea parecido en ambos tejidos. Si el grado de mosaicismo difiere mucho, es probable obtener resultados discordantes, tanto FP como FN. Recientemente, se ha realizado un estudio para determinar impacto puede tener la presencia de mosaicos en el VPP para la detección de aneuploidías en el estudio del ADN-lc [48]. En este estudio detectaron que el mosaico de T13 era el más común, seguida del mosaico de T18 y del de T21. Además, observaron diferencias significativas en los VPP para las tres trisomías entre muestras con la presencia de mosaicos de bajo porcentaje versus a las de mosaicos de alto porcentaje.

Presencia de mosaicismos maternos

El mosaicismo materno se refiere a la presencia de dos o más poblaciones de células maternas con diferente composición genética. La presencia de mosaicos maternos puede dar lugar a resultados discordantes. Si una fracción de las células maternas presenta una anomalía cromosómica, podría ser detectada dando la impresión de que esta anomalía está presente en el feto. Un ejemplo es la pérdida gradual y preferencial del cromosoma X inactivado en gestantes con edad avanzada, que resulta en una monosomía X en mosaico en el ADN-lc materno [49, 50].

Gemelos evanescentes

Los gemelos evanescentes son pérdidas gestacionales que se producen, principalmente durante el primer trimestre de gestación, por la reducción espontánea de uno o más fetos (en caso de gestaciones múltiples). Una causa importante de pérdidas fetales en embarazos múltiples son las aneuploidías cromosómicas. En embarazos gemelares dicigóticos, la FF que aporta cada feto puede diferir, y la presencia de un gemelo evanescente con una alta fracción fetal y discordante con el feto evolutivo, podría complicar la interpretación de los resultados de los estudios del ADN-lc [34, 46, 51, 52].

Concepciones derivadas de técnicas de fecundación *in vitro* (FIV)

Las concepciones derivadas de FIV presentan placentas generalmente menores que en las concepciones espontáneas, por lo que las FF pueden ser de menor porcentaje [37, 38]. No obstante, algunos estudios no han demostrado diferencias en la FF entre poblaciones de concepciones derivadas de FIV y espontáneas [53–55].

Neoplasias maternas

En mujeres gestantes las neoplasias malignas son relativamente raras, pero pueden ocurrir en aproximadamente 1 de cada 1000 casos, siendo los cánceres de mama, melanoma y de cuello uterino los diagnosticados con mayor frecuencia durante el embarazo [56, 57]. Como se ha mencionado anteriormente, el ADN-lc puede proceder también de la apoptosis de células tumorales y la presencia neoplasias maternas puede generar resultados discordantes o no informativos en el ADN-lc [58]. Diversos estudios han reportado la identificación de neoplasias maternas a raíz de los resultados del ADN-lc [59]. De hecho, la detección de múltiples aneuploidías mediante el estudio del ADN-lc podría indicar la presencia de tumores maternos. En estos casos, se debería informar a las gestantes y valorar su derivación a servicios de oncología.

Trasplante de órganos y transfusiones maternas

Otro factor que puede alterar el resultado del ADN-lc es el trasplante de órganos o médula ósea, que puede generar posibles interferencias en la interpretación de los resultados [60]. Un ejemplo se da en gestantes con trasplantes de donantes masculinos, el ADN-lc podría identificar secuencias del cromosoma Y procedente del órgano trasplantado en gestaciones con feto femenino. En gestantes con trasplantes de médula ósea o de órganos de un donante masculino, se les debe de informar de la posibilidad de tener resultados erróneos y ofrecer pruebas invasivas para la detección de aneuploidías. Por otro lado, si la gestante ha recibido una transfusión sanguínea de donantes masculinos se les recomienda esperar al menos cuatro semanas para realizar el estudio del ADN-lc [61].

Enfermedades autoinmunes

Diversos estudios han descrito que la FF puede estar alterada debido a diversas reacciones inflamatorias [45, 47, 62]. Por ejemplo, se han informado casos de púrpura trombocitopénica [44, 45] con FF baja, ya que las reacciones inflamatorias pueden aumentar el ADN-lc materno y la proporción de ADN-lc fetal disminuye a medida que aumenta el ADN-lc materno.

Asesoramiento genético pre-test y post-test

La información al paciente es primordial antes y después de realizar un diagnóstico genético. En este caso, las gestantes deben conocer las ventajas e inconvenientes de cada uno de los test de cribado y de las pruebas invasivas. Es necesaria una correcta formación de los profesionales involucrados en el asesoramiento a las gestantes para que puedan entender adecuadamente las ventajas, limitaciones y los resultados de esta prueba. En algunos países, como por ejemplo España, en función del riesgo de aneuploidía calculado por el CCPT, se recomendará a la gestante la posibilidad de escoger entre realizar un test invasivo o un estudio de ADN-lc. El asesoramiento previo debe informar acerca de los resultados que se pueden obtener, así como de las ventajas y limitaciones de cada prueba. Las pruebas invasivas permiten la detección de otras anomalías genéticas diferentes a las aneuploidías, si bien el motivo de consulta es un CCPT elevado para T21, T18 o T13. Además, estas pruebas permiten la detección de mosaicismos (no inferiores al 15–20 %). Por el contrario, las pruebas invasivas presentan un pequeño riesgo de aborto asociado a la prueba (0,1–0,2 %). Es importante también informar de que un IMC elevado puede relacionarse con la no obtención de resultados. En cuanto a la información post test, se debe informar que un resultado de alto riesgo debe siempre confirmarse con un test invasivo y que un resultado de bajo riesgo no descarta la posibilidad de FN o la presencia de otras anomalías genéticas no estudiadas con el ADN-lc.

Implementación del ADN-lc en la sanidad pública española y en la comunidad europea

La implementación del estudio del ADN-lc está cambiando los protocolos de cribado en muchos países. La implantación de este estudio permite la detección tanto de aneuploidías

cromosómicas y de CNVs, por lo que, en algunos países como Holanda, el CCPT se está sustituyendo por el cribado “no invasivo” en ADN-lc. En España las políticas sanitarias varían en función de cada Comunidad Autónoma, y actualmente existen diferentes protocolos para la aplicación del ADN-lc en el cribado prenatal. En el sistema público, la mayoría de las comunidades autónomas, ofrecen el estudio del ADN-lc a gestantes con CCPT alto o intermedio, tanto en gestaciones únicas como múltiples (máximo 2 fetos). En los casos de riesgo muy alto o la presencia de anomalías ecográficas se recomienda la realización de una técnica invasiva para descartar otro tipo de alteraciones genéticas.

A nivel europeo también existe una falta de consenso para la implementación del estudio del ADN-lc. Actualmente, hay 17 países europeos en los que se ha adoptado este estudio como parte de sus sistemas de atención prenatal financiados con fondos públicos. Los criterios de inclusión varían sustancialmente de un país a otro. En Bélgica y Holanda han eliminado el cribado contingente y se realiza un cribado universal en ADN-lc a todas las gestantes, independientemente del riesgo. Sin embargo, en estos casos no se debería eliminar la ecografía de primer trimestre, ya permite detectar alteraciones en la translucencia nuchal, asociadas a otras alteraciones que no se relacionan solo con aneuploidías de T21, T13 y T18. En otros países, como por ejemplo Italia, se realiza un CCPT y en aquellos embarazos con un riesgo determinado se aconseja realizar un test invasivo o el estudio de ADN-lc.

Beneficios y limitaciones de la implementación del ADN-lc

En el contexto clínico, la implementación del ADN-lc permite la detección temprana (≥ 10 semanas gestación) de anomalías cromosómicas con una alta sensibilidad y especificidad, y proporciona información crucial para la toma de decisiones tempranas. El estudio del ADN-lc es una prueba robusta y, como se ha mencionado anteriormente, está integrada en el programa de cribado de la mayoría de las Comunidades Autónomas. Esta implementación ha disminuido de forma significativa el número de pruebas invasivas en mujeres con embarazos de alto riesgo, y conlleva una reducción de abortos espontáneos asociados a las pruebas invasivas (0,1–0,2 %), así como la reducción de la ansiedad en los progenitores. Uno de los estudios con mayor número de muestras incluidas es el proyecto TRIDENT. En la primera parte (Trident-1) se evaluó la implementación de pruebas prenatales no invasivas para la detección de aneuploidías después de una prueba de cribado inicial [18], y en la

segunda (Trident-2) se evaluó el estudio del ADN-lc como prueba de cribado universal para todas las gestantes [20]. En ambos se concluyó que el estudio del ADN-lc en mujeres con alto riesgo de CCPT (1/200) es más preciso que las pruebas de cribado tradicionales para detectar T21, T18 y T13. El VPP para población general del CCPT fue de 5,2, 4,1 y 1,4 para T21, T18 y T13, respectivamente y el del ADN-lc de 93,5, 80 y 67 para T21, T18 y T13, respectivamente. Además, el ADN-lc presenta una tasa más baja de FP, en comparación con las pruebas de cribado tradicionales [18]. Por otro lado, en Trident-2 concluyeron que el estudio del ADN-lc es una prueba de cribado universal, sin necesidad de realizar una prueba de CCPT previa [20], y que el estudio del ADN-lc es una prueba de cribado robusta para la detección de T21, T18 y T13 y que puede integrarse como programa nacional de cribado de aneuploidías fetales.

En cuanto a la utilidad del estudio del genoma completo versus al dirigido existe todavía algo de controversia, principalmente debido a la relevancia clínica de los hallazgos adicionales o ACR. Recientemente, se analizaron los resultados de seguimiento del estudio Trident-2, para determinar el impacto clínico basado en los resultados del laboratorio y clínica perinatal en aquellos casos en lo que se detectaron ACR (0,36 % de las gestaciones) [63]. La mayoría de las alteraciones cromosómicas fetales (22,1 % de las ACR) fueron patogénicas y asociadas con fenotipos clínicos severos. El 53 % eran mosaicismos placentarios y un 8,5 % de estos se asociaron a preeclampsia y un 13,6 % a un bajo percentil del peso al nacimiento.

En cuanto a las limitaciones, una de las principales es que el estudio del ADN-lc es una prueba de cribado, por lo que los casos con resultado de alto riesgo de aneuploidía deben confirmarse con un test invasivo. Además, no permite la detección de poliploidías (triploidía). La presencia de mosaicos de bajo grado o fetos evanescentes puede provocar resultados discordantes.

Guías y recomendaciones

Diferentes organizaciones médicas han publicado guías y recomendaciones sobre la implementación del estudio del ADN-lc para la detección de aneuploidías fetales, tanto en embarazos únicos como en embarazos gemelares. En 2023 el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) publicó las guías del uso del ADN-lc, recomendando el uso del ADN-lc como cribado universal para la detección de T21, T18, T13 y ACS en gestantes con gestaciones únicas o gemelares [64]. La Sociedad Internacional para el Diagnóstico Prenatal (ISPD) también recomienda el uso del ADN-lc para la detección de las T21, T18 y T13 en gestaciones

únicas en gestantes no seleccionadas o gestantes con mayor probabilidad de aneuploidía fetal, y la clasifica también suficientemente precisa para la detección de ACS. Estas sociedades concluyen que el estudio del ADN-lc es suficientemente sensible para ofrecer la prueba como cribado de detección primaria tanto universal como contingente [65].

En cuanto al uso de la detección ACR existe una controversia sobre su aplicación. Las guías profesionales no recomiendan su uso debido a que la evidencia es insuficiente sobre su validez clínica. Para las ACR (en mosaico) el VPP es bajo, pero en algunas es similar al de la T13 [66]. Además, el efecto sobre el desarrollo fetal de estas ACR puede ser al menos tan grave como la T21 y puede estar asociado con resultados perinatales adversos [67, 68].

Conclusiones

La implementación del ADN-lc en la práctica clínica ha transformado la medicina prenatal, permitiendo la detección temprana de aneuploidías fetales en muestras de sangre materna, con una alta sensibilidad y especificidad y reduciendo de forma significativa el número de procedimientos invasivos. Actualmente este cribado se usa de forma combinada o universal para la detección de aneuploidías fetales, pero también se ha empezado a implantar para otras finalidades, como puede ser la detección de mutaciones puntuales responsables de enfermedades, como la acondroplasia o la fibrosis quística. Sin embargo, todavía existen algunas limitaciones para detectar otro tipo de anomalías genéticas, especialmente en lo que respecta a la realización de un exoma prenatal utilizando muestras de ADN-lc. El futuro de las pruebas prenatales no invasivas es prometedor para la medicina fetal. Se espera que con los avances tecnológicos y aplicaciones emergentes se puedan obtener pruebas aún más precisas en el diagnóstico prenatal.

Agradecimientos: CERCA Programme/Generalitat de Catalunya y Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca del Gobierno de la Comunidad Autónoma (proyecto 2021 SGR 01492). El 'CIBER de Enfermedades Raras' es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

Aprobación ética: No procede.

Consentimiento informado: No procede.

Uso de grandes modelos lingüísticos, IA y herramientas de aprendizaje automático: Ninguno declarado.

Contribución de los autores: Todos los autores han aceptado la responsabilidad de todo el contenido de este manuscrito y han aprobado su presentación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación del proyecto: Ninguno declarado.

Disponibilidad de los datos: No procede.

Referencias

- Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 1998; 62:768–75.
- Snyder MW, Kircher M, Hill AJ, Daza RM, Shendure J. Cell-free DNA comprises an in vivo nucleosome footprint that informs its tissues-of-origin. *Cell* 2016;164:57–68.
- Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008;14: 985–90.
- Diaz LA, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol* 2014;32:579–86.
- De Vlaminck I, Valentine HA, Snyder TM, Strehl C, Cohen G, Luikart H, et al. Circulating cell-free DNA enables noninvasive diagnosis of heart transplant rejection. *Sci Transl Med* 2014;6:241ra77.
- Li Y, Liang B. Circulating donor-derived cell-free DNA as a marker for rejection after lung transplantation. *Front Immunol* 2023;14:1263389.
- Flori E, Doray B, Gautier E, Kohler M, Ernault P, Flori J, et al. Circulating cell-free fetal DNA in maternal serum appears to originate from cyto- and syncytio-trophoblastic cells. Case report. *Hum Reprod* 2004;19: 723–4.
- Faas BH, de Ligjt J, Janssen I, Eggink AJ, Wijnberger LD, van Vugt JM, et al. A. Non-invasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidies using massively parallel sequencing-by-ligation and evidence that cell-free fetal DNA in the maternal plasma originates from cytotrophoblastic cells. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:519–26.
- Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, Demko Z, Banjevic M, Baner J, et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenat Diagn* 2012;32:1233–41.
- Ryan A, Hunkapiller N, Banjevic M, Vankayalapati N, Fong N, Jinnett KN, et al. Validation of an enhanced version of a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test for detection of fetal aneuploidies. *Fetal Diagn Ther* 2016;40:219–23.
- Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn* 2013;33:575–9.
- Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, et al. Single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal testing in a high- and low-risk cohort. *Obstet Gynecol* 2014; 124:210–8.
- Dahl F, Ericsson O, Karlberg O, Karlsson F, Howell M, Persson F, et al. Imaging single DNA molecules for high precision NIPT. *Sci Rep* 2018;8: 4549–56.
- Ericsson O, Ahola T, Dahl F, Karlsson F, Persson F, Karlberg O, et al. Clinical validation of a novel automated cell-free DNA screening assay for trisomies 21, 13, and 18 in maternal plasma. *Prenat Diagn* 2019;39:1011–5.
- Gormus U, Chaubey A, Shenoy S, Wong YW, Chan LY, Choo BP, et al. Assessment and clinical utility of a non-next-generation sequencing-based non-invasive prenatal testing technology. *Curr Issues Mol Biol* 2021;43:958–64.
- Pooh RK, Masuda C, Matsushika R, Machida M, Nakamura T, Takeda M, et al. Clinical validation of fetal cfDNA analysis using rolling-circle-replication and imaging technology in Osaka (CRITO study). *Diagnostics (Basel)* 2021;11:1837–59.
- Benn P, Cuckle H. Overview of noninvasive prenatal testing (NIPT) for the detection of fetal chromosome abnormalities; differences in laboratory methods and scope of testing. *Clin Obstet Gynecol* 2023;66: 536–56.
- Oepkes D, Page-Christiaens GC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EM, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. *Prenat Diagn* 2016;36: 1083–90.
- Faieta M, Falcone R, Duca S, Corsetti E, Giannico R, Gigante L, et al. Test performance and clinical utility of expanded non-invasive prenatal test: experience on 71,883 unselected routine cases from one single center. *Prenat Diagn* 2024;44:936–45.
- Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010002.
- Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:302–14.
- Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, Davidson T, Bernabé E, Heibert Arnlin M. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high-risk population – a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:7–18.
- Zheng J, Lu H, Li M, Guan Y, Yang F, Xu M, et al. The clinical utility of non-invasive prenatal testing for pregnant women with different diagnostic indications. *Front Genet* 2020;11:624–31.
- La Verde M, De Falco L, Torella A, Savarese G, Savarese P, Ruggiero R, et al. Performance of cell-free DNA sequencing-based non-invasive prenatal testing: experience on 36,456 singleton and multiple pregnancies. *BMC Med Genomics* 2021;14:93–103.
- Shear MA, Swanson K, Garg R, Jelin AC, Boscardin J, Norton ME, et al. A systematic review and meta-analysis of cell-free DNA testing for detection of fetal sex chromosome aneuploidy. *Prenat Diagn* 2023;43: 133–43.
- Grati FR. Chromosomal mosaicism in human feto-placental development: implications for prenatal diagnosis. *J Clin Med* 2014;3: 809–37.
- Grati FR, Bajaj K, Zanatta V, Malvestiti F, Malvestiti B, Marcato L, et al. Implications of fetoplacental mosaicism on cell-free DNA testing for sex chromosome aneuploidies. *Prenat Diagn* 2017;37:1017–27.
- Benn P, Malvestiti F, Grimi B, Maggi F, Simoni G, Grati FR. Rare autosomal trisomies: comparison of detection through cell-free DNA analysis and direct chromosome preparation of chorionic villus samples. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54:458–67.
- Johnston M, Warton C, Pertile MD, Taylor-Sands M, Delatycki MB, Hui L, et al. Ethical issues associated with prenatal screening using non-invasive prenatal testing for sex chromosome aneuploidy. *Prenat Diagn* 2023;43:226–34.
- Xie X, Wang M, Goh ES, Ungar WJ, Little J, Carroll JC, et al. Noninvasive prenatal testing for trisomies 21, 18, and 13; sex chromosome aneuploidies, and microdeletions in average-risk pregnancies: a cost-effectiveness analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2020;42:740–9.e12.

31. van der Meij KRM, Sijm EA, Macville MVE, Stevens SJ, Bax CJ, Bekker MN, et al. TRIDENT-2: national implementation of genome-wide non-invasive prenatal testing as a first-tier screening test in The Netherlands. *Am J Hum Genet* 2019;105:1091–101.
32. Yang J, Qi Y, Hou Y, Guo F, Peng H, Wang D, et al. Performance of non-invasive prenatal testing for trisomies 21 and 18 in twin pregnancies. *Mol Cytogenet* 2018;11:47–52.
33. Benn P, Rebarber A. Non-invasive prenatal testing in the management of twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2021;41:1233–40.
34. van Eekhout JCA, Bekker MN, Bax CJ, Galjaard RJH. Non-invasive prenatal testing (NIPT) in twin pregnancies affected by early single fetal demise: a systematic review of NIPT and vanishing twins. *Prenat Diagn* 2023;43:829–37.
35. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Stormont JM, Rye PH, et al. Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:77–83.
36. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372:1589–97.
37. Lee TJ, Rolnik DL, Menezes MA, McLennan AC, da Silva Costa F. Cell-free fetal DNA testing in singleton IVF conceptions. *Hum Reprod* 2018;33: 572–8.
38. Talbot AL, Ambye L, Hartwig TS, Werge L, Sørensen S, Stormlund S, et al. Fetal fraction of cell-free DNA in pregnancies after fresh or frozen embryo transfer following assisted reproductive technologies. *Hum Reprod* 2020;35:1267–75.
39. Dar P, Curnow KJ, Gross SJ, Hall MP, Stosic M, Demko Z, et al. Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal aneuploidy testing. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:527.e1–e17.
40. Vora NL, Johnson KL, Basu S, Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S, Bianchi DW. A multifactorial relationship exists between total circulating cell-free DNA levels and maternal BMI. *Prenat Diagn* 2012; 32:912–4.
41. Juul LA, Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Noninvasive prenatal testing and maternal obesity: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:744–50.
42. Chan N, Smet M-E, Sandow R, da Silva Costa F, McLennan A. Implications of failure to achieve a result from prenatal maternal serum cell-free DNA testing: a historical cohort study. *BJOG* 2018;125:848–55.
43. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, van den Boom D, Ehrich M, Deciu C, et al. Circulating cell free DNA testing: are some test failures informative? *Prenat Diagn* 2015;35:289–93.
44. Hui L, Bethune M, Weeks A, Kelley J, Hayes L. Repeated failed non-invasive prenatal testing owing to low cell-free fetal DNA fraction and increased variance in a woman with severe autoimmune disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:242–3.
45. Hui CY, Tan WC, Tan EL, Tan LK. Repeated failed non-invasive prenatal testing in a woman with immune thrombocytopenia and antiphospholipid syndrome: lessons learnt. *BMJ Case Rep* 2016;2016:1–3.
46. Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) – a systematic review. *Prenat Diagn* 2017;37:527–39.
47. Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, Samura O, Sasaki A, Akaishi R, et al. Retrospective details of false-positive and false-negative results in non-invasive prenatal testing for fetal trisomies 21, 18 and 13. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;256:75–81.
48. Rafalko JM, Caldwell S, Tynan J, Almasri E, Weinblatt V, McCullough R. Impact of mosaicism ratio on positive predictive value of cfDNA screening. *Prenat Diagn* 2021;41:28–34.
49. Russell LM, Strike P, Browne CE, Jacobs PA. X chromosome loss and ageing. *Cytogenet Genome Res* 2007;116:181–5.
50. Wang Y, Chen Y, Tian F, Zhang J, Song Z, Wu Y, et al. Maternal mosaicism is a significant contributor to discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Clin Chem* 2014;60:251–9.
51. Grace MR, Hardisty E, Datters-Katz SK, Vora NL, Kuller JA. Cell-free DNA screening: complexities and challenges of clinical implementation. *Obstet Gynecol Surv* 2016;71:477–87.
52. Niles KM, Murji A, Chitayat D. Prolonged duration of persistent cell-free fetal DNA from vanishing twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52: 547–8.
53. Pan PD, Peter I, Lambert-Messerlian GM, Canick JA, Bianchi DW, Johnson KL. Cell-free fetal DNA levels in pregnancies conceived by IVF. *Hum Reprod* 2005;20:3152–6.
54. Costa JM, Letourneau A, Favre R, Bidat L, Belaisch-Allart J, Jouannic JM, et al. Cell-free fetal DNA versus maternal serum screening for trisomy 21 in pregnant women with and without assisted reproduction technology: a prospective interventional study. *Genet Med* 2018;20: 1346–53.
55. Kallianidis K, Dimitroulia E, Mavrogianni D, Liokari E, Bletsas R, Anagnostou E, et al. Comparison of the fetal fraction of cell-free DNA in In-Vitro Fertilization (IVF) versus natural conception evaluation of the fetal fraction with IVF parameters. *Cureus* 2022;14:e24516.
56. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer* 2006;42:126–40.
57. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27:45–51.
58. Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, Bhatt S, Murray K, Prosen TL, et al. Non-invasive prenatal testing and incidental detection of occult maternal malignancies. *JAMA* 2015;314:162–9.
59. Dharajiya NG, Grosu DS, Farkas DH, McCullough RM, Almasri E, Sun Y, et al. Incidental detection of maternal neoplasia in noninvasive prenatal testing. *Clin Chem* 2018;64:329–35.
60. Fiorentino F, Bono S, Pizzuti F, Duca S, Polverari A, Faieta M, et al. The clinical utility of genome-wide non invasive prenatal screening. *Prenat Diagn* 2017;37:593–601.
61. Kim SK, Hannum G, Geis J, Tynan J, Hogg G, Zhao C, et al. Determination of fetal DNA fraction from the plasma of pregnant women using sequence read counts. *Prenat Diagn* 2015;35:810–5.
62. MacKinnon HJ, Kolarova TR, Katz R, Hedge JM, Vinopal E, Lockwood CM, et al. The impact of maternal autoimmune disease on cell-free DNA test characteristics. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021;3:100466–88.
63. van Prooyen Schuurman L, Sijm EA, Van Opstal D, Henneman L, Bekker MN, Bax CJ, et al. Clinical impact of additional findings detected by genome-wide non-invasive prenatal testing: follow-up results of the TRIDENT-2 study. *Am J Hum Genet* 2022;109:1140–52.
64. Dungan JS, Klugman S, Darilek S, Malinowski J, Akkari YMN, Monaghan KG, et al. Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2023;25: 100336–47.
65. Hui L, Ellis K, Mayen D, Pertile MD, Reimers R, Sun L, et al. Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies. *Prenat Diagn* 2023; 43:814–28.

66. Lannoo L, van Straaten K, Breckpot J, Brison N, De Catte L, Dimitriadou E, et al. Rare autosomal trisomies detected by non-invasive prenatal testing: an overview of current knowledge. *Eur J Hum Genet* 2022;30:1323–30.
67. Spinillo SL, Farina A, Sotiriadis A, Pozzoni M, Giglio S, Papale M, et al. Pregnancy outcome of confined placental mosaicism: meta-analysis of cohort studies. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227:714–27.e1.
68. Eggenhuizen GM, Go ATJI, Sauter Z, Hoffer MJV, Haak MC, Geeven G, et al. The role of confined placental mosaicism in fetal growth restriction: a retrospective cohort study. *Prenat Diagn* 2024;44:289–96.

Nota de artículo: La versión traducida del artículo puede encontrarse aquí: <https://doi.org/10.1515/almed-2025-0055>.