



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE BIOCIENCIAS: BIOLOGÍA Y CLÍNICA
DEL CÁNCER Y MEDICINA TRASLACIONAL

TESIS DOCTORAL

**CRIBADO CONTINGENTE DE PRIMER
TRIMESTRE MEDIANTE ADN FETAL LIBRE
CIRCULANTE EN EL ÁREA DE SALUD DE
SALAMANCA.
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS TRAS TRES
AÑOS DE IMPLANTACIÓN DEL PROGRAMA.**

Marta Huélamo Moruno

Salamanca, 2022.

A mi familia,

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han apoyado y han hecho posible que este trabajo se realice con éxito.

En especial, a la Dra. Ana Cubo, sin ella este proyecto no hubiera sido posible. Gracias por tu implicación, esfuerzo y confianza desde el primer momento. Admiro tu inquietud, perseverancia y pasión por lo que haces, es un ejemplo a seguir para aquellos que vamos detrás en esta carrera.

Al Dr. Rogelio González, por la aceptación en su Programa de Doctorado que me ha permitido realizar la Tesis Doctoral.

A la Dra. Carmen Martín Seisdedos, porque sin su ayuda y sus datos nada de esto sería posible.

A todo el personal del Servicio de Ginecología y Obstetricia de Salamanca, en especial a adjuntos y residentes, quienes me han guiado y enseñado esta profesión.

A mis padres y mi hermano, que no solo me han apoyado estos últimos años, si no durante toda una carrera de fondo, que es la medicina. Me habéis enseñado que con constancia y dedicación todo se puede conseguir.

ÍNDICE

ÍNDICE	4
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	9
ÍNDICE DE FIGURAS	11
ÍNDICE DE TABLAS	13
1. INTRODUCCIÓN	14
1.1 SITUACIÓN ACTUAL	15
1.2 TIPOS DE CROMOSOMOPATÍAS.....	16
ALTERACIONES NUMÉRICAS.....	16
ANEUPLOIDÍAS.....	16
Monosomía.....	16
Trisomía.....	17
POLIPLOIDÍAS.....	17
MOSAICISMOS	17
ALTERACIONES ESTRUCTURALES.....	17
REORDENAMIENTOS EQUILIBRADOS	17
Inversiones.....	17
Translocaciones.....	18
REORDENAMIENTOS DESEQUILIBRADOS	18
Deleción.....	18
Duplicación.....	18
Otros.....	18
1.3 ANEUPLOIDÍAS FRECUENTES	18
TRISOMÍA 21 O SÍNDROME DE DOWN.....	18
PREVALENCIA.....	19
ETIOLOGÍA	19
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	20
TRISOMÍA 18 O SÍNDROME DE EDWARDS.....	21
PREVALENCIA.....	21
ETIOLOGÍA	21
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	21
TRISOMÍA 13 O SÍNDROME DE PATAU.....	22

PREVALENCIA.....	22
ETIOLOGÍA	22
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	22
1.4 CRIBADO POBLACIONAL	23
ESTRATEGIAS DE CRIBADO POBLACIONAL	23
CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE (CCPT).....	25
MARCADORES ECOGRÁFICOS.....	25
Translucencia nucal (TN).....	25
Marcadores ecográficos secundarios	27
MARCADORES BIOQUÍMICOS.....	29
• PAPP-A	29
• β -hCG	30
Variación de los niveles de los marcadores bioquímicos.....	30
CRIBADO COMBINADO DEL SEGUNDO TRIMESTRE (CCST)	31
CRIBADO ECOGRÁFICO DEL SEGUNDO TRIMESTRE: SONOGRAMA GENÉTICO	32
PLIEGUE NUCAL	33
VENTRICULOMEGALIA	33
FOCO CARDÍACO HIPERECOGÉNICO (FOCI)	34
INTESTINO HIPERECOGÉNICO.....	34
HUESO NASAL AUSENTE O HIPOPLÁSICO	34
ARTERIA SUBCLAVIA DERECHA ABERRANTE (ARSA).....	35
ECTASIA PIÉLICA.....	36
ACORTAMIENTO DE HUESOS LARGOS.....	36
1.5 DETECCIÓN DE ADN FETAL LIBRE CIRCULANTE (ADN-Ic).....	37
ORIGEN DEL ADN FETAL LIBRE CIRCULANTE.	38
FACCIÓN FETAL (FF).....	39
FACTORES QUE MODIFICAN LA FF.....	40
Edad gestacional	40
Peso materno	40
Cariotipo fetal.....	40
Bioquímica materna	41
Otros factores.....	41
MOMENTO INDICADO PARA REALIZAR EL TEST ADN-Ic	41
ESTUDIO DEL ADN FETAL LIBRE CIRCULANTE	42
CAPACIDAD DEL ADN-Ic COMO CRIBADO DE ANEUPLOIDÍAS	43
CAUSAS DE FALSOS RESULTADOS EN EL TEST DE ADN-Ic	45
CAUSAS DE RESULTADO FALSO POSITIVO.	45
CAUSAS DE RESULTADO FALSO NEGATIVO	46

OTRAS APLICACIONES CLÍNICAS DEL ADN-Ic	46
OTRAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS QUE PUEDEN SER DETECTADAS POR EL ADN-LC.	46
ENFERMEDADES MONOGÉNICAS	47
DETERMINACIÓN DEL FACTOR Rh FETAL.....	47
CÓMO ACTUAR TRAS EL RESULTADO DEL ADN-LC.....	47
RESULTADO DE ALTO RIESGO	47
RESULTADO DE BAJO RIESGO	48
RESULTADO ‘NO CONCLUYENTE’ O ‘NO INFORMATIVO’	48
1.6 TÉCNICAS INVASIVAS	49
RIESGO DE PÉRDIDA FETAL.....	49
BIOPSIA CORIAL	49
COMPLICACIONES ASOCIADAS	50
AMNIOCENTESIS.....	50
COMPLICACIONES ASOCIADAS	50
TÉCNICAS DE ESTUDIO DEL MATERIAL GENÉTICO OBTENIDO MEDIANTE PRUEBA INVASIVA	51
QF-PCR.....	51
FISH.....	51
CARIOTIPO.	51
MICROARRAY.....	51
EXOMA PRENATAL.....	52
1.7 ELECCIÓN DE ESTRATEGIA DE CRIBADO	53
CRIBADO COMBINADO DE PRIMER TRIMESTRE COMO CRIBADO POBLACIONAL.....	53
TEST DE ADN-Ic COMO CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS.....	54
ADN-Ic COMO CRIBADO POBLACIONAL.....	54
CRIBADO CONTINGENTE CON ADN-Ic, SEGÚN RESULTADOS CCPT	55
1.8 PROGRAMA DE CRIBADO EN LA COMUNIDAD DE CASTILLA Y LEÓN.....	57
VALORACIÓN CLÍNICA DE LAS PACIENTES: LA CONSULTA DE PRIMER TRIMESTRE	59
ESTRATEGIA DE CRIBADO EN LA CONSULTA	60
2. HIPÓTESIS.....	61
3. OBJETIVOS.....	63
OBJETIVO GENERAL:	64
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	64
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	65
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	66
4.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	66
4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	67

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	67
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	67
4.4 RECLUTAMIENTO DE LAS PACIENTES	68
SCREENING COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE.....	68
SCREENING CONTINGENTE.....	68
4.5 CARACTERÍSTICAS DEL TEST DE ADN-LC	68
4.6 RECOGIDA DE DATOS.....	69
4.7 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	69
5. RESULTADOS	70
5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA	71
Edad materna	73
Peso materno	73
Hábito tabáquico	74
Tipo de embarazo.....	74
Origen étnico	75
Edad gestacional, CRL y TN.....	75
5.2 PARÁMETROS DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	76
5.3 MODIFICACIÓN EN EL NÚMERO DE PRUEBAS INVASIVAS.....	77
Año 2015	79
Año 2016	79
Año 2017	80
Año 2018	81
Año 2019	82
Año 2020	83
Evolución del número de pruebas invasivas tras la implantación del cribado contingente.....	84
5.4 ESTIMACIÓN DEL PUNTO DE CORTE MÁS EFICAZ	84
5.5 RESULTADOS NO CONCLUYENTES DEL TEST DE ADN-Ic	86
5.6 DIAGNÓSTICO INCIDENTAL DE OTRAS CROMOSOMOPATÍAS	87
6. DISCUSIÓN	89
6.1 RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL TEST DE ADN-Ic.....	90
6.2 DESCENSO DE TÉCNICAS INVASIVAS.....	92
6.3 ADECUACIÓN DEL PUNTO DE CORTE.....	93
6.4 LIMITACIONES DEL TEST DE ADN-Ic.....	95
6.5 TEST DE ADN-Ic PARA EL ESTUDIO DE OTRAS CROMOSOMOPATÍAS.	98
6.6 CRIBADO CONTINGENTE COMO OPCIÓN COSTE-EFECTIVA DE SCREENING DE PRIMER TRIMESTRE.....	99
6.7 FORTALEZAS DEL ESTUDIO	100

6.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	101
7. CONCLUSIONES	102
BIBLIOGRAFÍA	104
ANEXOS.....	121
ANEXO I	122
Consentimiento informado para el cribado de cromosomopatías en el primer trimestre	122
ANEXO II	125
Consentimiento informado para Ecografía de Diagnóstico Prenatal	125
ANEXO III	128
Resultado del cribado combinado de primer trimestre. Informe SSD-lab.	128
ANEXO IV	130
Consentimiento informado para el Cribado Prenatal No Invasivo Avanzado en sangre materna	130
ANEXO V	133
Informe de laboratorio de Test Prenatal No Invasivo	133

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

A

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ADN-1c: ADN libre circulante fetal.

AEDP: Asociación Española de Diagnóstico Prenatal

AFP: Alfa-Fetoproteína

AR: Alto Riesgo

ARSA: Aberrant Right Subclavian Artery

B

β-hCG: fracción beta libre de la Gonadotropina Coriónica Humana

BR: Bajo Riesgo

C

CCAA: Comunidades Autónomas

CCPT: Cribado Combinado de Primer Trimestre.

CNV: Variación en el Número de Copias

CP: Coeficiente de Probabilidad

CRL: Crown-Rump Length

CRS: Cromosomas

CSS: Secuenciación Selectiva de los Cromosomas

D

DE: Desviación Estándar

DV: Ductus Venoso

E

EE: Error Estándar

EM: Edad Materna

EUROCAT: European Surveillance of Congenital Anomalies

F

FF: Fracción Fetal

FISH: Hibridación Fluorescente In Situ

FIV: Fecundación In Vitro

FOCI: Foco Cardíaco Hiperecogénico

FCF: Frecuencia Cardíaca Fetal

I

ILE: Interrupción Legal del Embarazo

IMC: Índice de Masa Corporal

L

LR: Likelihood Ratio

M

MoM: Múltiplos de la Mediana

MPS: Secuenciación Masiva en Paralelo

O

OVF: Onda de Velocidad de Flujo

P

PAPP-A: Proteína Plasmática Placentaria A

PCR: Reacción en Cadena de Polimerasa

Q

QF-PCR: Reacción en Cadena de Polimerasa Cuantitativa Fluorescente

R

Rh: factor Rhesus

S

SEGO: Sociedad Española de ginecología y obstetricia

SEMEPE: Sociedad Española de Medicina Perinatal

SESEGO: Sección de Ecografía de la SEGO

SD: Síndrome de Down

SNP: Polimorfismo de Nucleótido Único

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

T

T21: Trisomía 21

T18: Trisomía 18

T13: Trisomía 13

TD: Tasa de Detección

TFN: Tasa de Falsos Negativos

TFP: Tasa de Falsos Positivos

TI: Técnica Invasiva

TN: Translucencia Nucal

TPNI: Test Prenatal No Invasivo

U

uE3: Estriol no conjugado

V

VPN: Valor Predictivo Negativo.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Translucencia nuchal.

Figura 2: Hueso nasal presente.

Figura 3: Onda de velocidad de flujo (OVF) de ductus venoso.

Figura 4: Progresión de marcadores bioquímicos entre la semana 11 y 13+6 de gestación.

Figura 5: Medida del pliegue nuchal.

Figura 6: Ventriculomegalia lateral.

Figura 7: Hueso nasal hipoplásico.

Figura 8: ARSA.

Figura 9: Fuentes de ADN libre circulante en plasma materno.

Figura 10: Sucesión simplificada de pasos a llevar a cabo en estudios de secuenciación masiva

Figura 11: Test disponibles de ADN-1c.

Figura 12: Estrategia de cribado contingente con implementación del test de ADN-1c.

Figura 13: Test de ADN-1c como oferta prenatal en Europa.

Figura 14: Cobertura financiera del test de ADN-1c en Europa.

Figura 15: Cribado combinado de primer trimestre en el Hospital Clínico de Salamanca en el año 2018 y 2019.

Figura 16: Cribado combinado de primer trimestre en el Hospital Clínico de Salamanca en el año 2020.

Figura 17: Edad de la paciente gestante entre el 2015 y 2020 en Salamanca y en España.

Figura 18: Peso medio de las pacientes según el año.

Figura 19: Relación de pacientes fumadoras / no fumadoras por año.

Figura 20: Tipo de embarazo entre los años 2015 y 2020 en Salamanca.

Figura 21: Embarazos obtenidos por técnicas de reproducción asistida en Salamanca por año.

Figura 22: Diagrama de flujo de los diferentes escenarios basado en los riesgos obtenidos en el cribado combinado de primer trimestre previo al screening contingente.

Figura 23: Diagrama de flujo de los diferentes escenarios basado en los riesgos obtenidos en el cribado combinado de primer trimestre tras la implantación del screening contingente.

Figura 24: Representación gráfica de los resultados del cribado de primer trimestre durante 2015.

Figura 25: Representación gráfica de los resultados del cribado de primer trimestre durante 2016.

Figura 26: Representación gráfica de los resultados de alto riesgo del cribado de primer trimestre durante 2017.

Figura 27: Representación gráfica de los resultados de riesgo intermedio del cribado de primer trimestre durante 2018.

Figura 28: Representación gráfica de los resultados del cribado de primer trimestre durante 2019.

Figura 29: Representación gráfica de los resultados del cribado de primer trimestre durante 2020.

Figura 30: Número y porcentaje de pruebas invasivas realizadas durante los años 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 y 2020.

Figura 31: Número y porcentaje de pacientes a las que habría que realizar el cribado contingente según el punto de corte.

Figura 32: Tasa de fallos de test ADN-Ic atribuibles a un elevado IMC.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Rendimiento de los diferentes métodos de cribado.

Tabla 2: Niveles séricos de los marcadores bioquímicos en las diferentes aneuploidías.

Tabla 3: Modificación de los niveles séricos de los marcadores bioquímicos de segundo trimestre en la trisomía 21 respecto a valores normales.

Tabla 4: Marcadores ecográficos y sus coeficientes de probabilidad (Likelihood ratios, LH).

Tabla 5: Tasa de detección y de falsos positivos del test de ADN-1c para cromosomopatías.

Tabla 6: Número de gestantes que realizaron el cribado combinado del primer trimestre por año.

Tabla 7: Características generales de la población.

Tabla 8: Parámetros de las pruebas diagnósticas.

Tabla 9: Datos de programa de cribado.

Tabla 10: Número total y porcentaje de pacientes a las que sería necesario realizar un cribado contingente con ADN-1c en función del punto de corte de riesgo.

Tabla 11: Distribución de riesgo de CCPT en 9903 pacientes con gestaciones únicas atendidas en el Hospital clínico de Salamanca acorde a los resultados de T21.

Tabla 12: Pacientes con baja fracción fetal que se sometieron a un nuevo test de ADN-1c o a una técnica invasiva.

Tabla 13: Riesgo estimados en el cribado combinado y correlación con el cariotipo encontrado mediante pruebas invasivas.

Tabla 14: Tasa de detección y de falsos positivos del test de ADN-1c en diferentes estudios, según punto de corte.

Tabla 15: Porcentaje de población a la que se le ofrece test de ADN-1c, tasa de detección y de técnicas invasivas al realizar cribado contingente tras el cribado combinado, teniendo en cuenta las tasas de detección de ambos cribados y la tasa de fallo del ADN-1c.

Tabla 16: Test no informativos en primera extracción por $FF < 4\%$ (%).

1. INTRODUCCIÓN

1.1 SITUACIÓN ACTUAL

Uno de los grandes retos a los que se enfrenta la Medicina Fetal es a la detección prenatal de anomalías genéticas. Las técnicas invasivas como la biopsia corial o la amniocentesis permiten obtener el material genético necesario para realizar el diagnóstico prenatal de algunas de ellas; sin embargo, estos procedimientos conllevan un riesgo de pérdida gestacional, por lo que no se pueden recomendar de forma generalizada a toda la población.

A lo largo de los últimos años se han desarrollado diferentes estrategias de cribado o screening mediante pruebas no invasivas con las que es posible identificar a la población de gestantes con un riesgo elevado de tener una anomalía genética para realizar de forma selectiva las pruebas invasivas, disminuyendo la tasa de complicaciones y aumentando la rentabilidad diagnóstica. Es importante destacar que las pacientes deben conocer toda la información para poder participar de forma activa en la toma de decisiones.

La anomalía genética más estudiada por ser la más prevalente es la trisomía 21 (T21). Por este motivo los métodos de cribado están optimizados para su detección. Las otras dos aneuploidías más frecuentes, que también están incluidas en los métodos actuales de cribado, son las trisomías 18 (T18) y 13 (T13).

La posibilidad de estudiar el ADN libre circulante (ADN-lc) en el plasma materno ha sido uno de los grandes avances que se han realizado en el cribado de las aneuploidías fetales en los últimos años.

En España el cribado de cromosopatías de primer trimestre (CCPT) está establecido en todas las Comunidades Autónomas, aunque no se realiza igual en todas ellas. Esto puede conllevar inequidades en la atención a las gestantes, ya que tanto la indicación como la utilización del ADN-lc como cribado contingente varía según el programa sanitario autonómico.

1.2 TIPOS DE CROMOSOMOPATÍAS

Se denomina cromosomopatía a la alteración en el número o la estructura de los cromosomas que puede presentarse tanto en los autosomas como en los cromosomas sexuales. Cada cromosoma está formado por cientos de genes funcionantes, por lo que la desaparición o incorporación de material genético puede modificar la función genética de forma sustancial. Si se ve alterado gran cantidad de material genético, puede resultar en un embarazo no viable o un recién nacido con una condición que limite la vida. En el caso de que el recién nacido sobreviva, existe la posibilidad de múltiples resultados adversos dependiendo del tipo de alteración cromosómica, pudiendo dar lugar a una afectación morfológica y funcional que curse con déficit intelectual o acortamiento de la esperanza de vida.

Se distinguen las siguientes variantes de cromosomopatías:

ALTERACIONES NUMÉRICAS

Aparecen generalmente como resultado de una no disyunción, que puede ocurrir en la meiosis o en la mitosis. Dan lugar a las aneuploidías y las poliploidías.

ANEUPLOIDÍAS

Se conoce como aneuploidía a la falta de un cromosoma o existencia de uno o más adicionales. Las aneuploidías se originan durante una de las dos divisiones meióticas, generalmente en la meiosis I, cuando un par de cromosomas homólogos no consigue separarse, produciéndose una distribución desigual de éste en el par de gametos resultantes.

Monosomía.

Se debe a la falta de un cromosoma en uno de los gametos (célula haploide presentando una dotación cromosómica de 22 que, al unirse con un gameto normal, da lugar a un cigoto con 45 cromosomas). La monosomía de un cromosoma entero es casi siempre letal, a excepción de la monosomía X o síndrome de Turner.

Trisomía.

Las podemos encontrar tanto en cromosomas autosómicos como en los sexuales. En este caso, el error meiótico da como resultado un gameto con 24 cromosomas en lugar de 23. Las trisomías autosómicas producen habitualmente abortos del primer trimestre, pero las trisomías 21, 18 y 13 son compatibles con el desarrollo fetal a término. Las trisomías que afectan a los cromosomas sexuales (47XXY, 47XYY y 47XXX) tienen una baja mortalidad intrauterina.

POLIPLOIDÍAS

Se presentan cuando la dotación cromosómica es cualquier múltiplo exacto de la dotación haploide pero superior a dos (dotación diploide).

MOSAICISMOS

Consisten en la presencia de células distintas procedentes de dos líneas celulares diferentes en una misma persona, por lo que no todas las células están afectadas y existe una mezcla de células con 2 copias y células con tres copias de un cromosoma específico. Los mosaicismos se generan por falta de disyunción durante la mitosis, cuando suceden las primeras divisiones celulares de la célula embrionaria(1).

ALTERACIONES ESTRUCTURALES

Se producen por roturas cromosómicas y reconstitución posterior de los fragmentos. Se dividen en:

REORDENAMIENTOS EQUILIBRADOS

En estos casos, toda la información genética está presente, aunque su estructura sea diferente. No suelen tener efecto sobre el fenotipo del individuo, aunque sí en su descendencia.

Inversiones.

Se producen cuando en un cromosoma ocurren dos roturas y éste se reconstituye con la disposición intercambiada de los segmentos en las zonas de rotura.

Translocaciones.

Son debidas a la transferencia de una porción de un cromosoma a otro no homólogo. Pueden ser recíprocas, robertsonianas e inserciones. En la translocación robertsoniana el reordenamiento implica a dos cromosomas acrocéntricos (13, 14, 15, 21 y 22) que se fusionan cerca de la porción centromérica con pérdida de los brazos cortos.

REORDENAMIENTOS DESEQUILIBRADOS

Existe tanto información genética adicional como pérdida. El fenotipo puede resultar anormal. Pueden ser:

Delección.

Pérdida de un segmento de un cromosoma.

Duplicación.

Presencia de dos copias de un segmento cromosómico.

Otros.

Cromosoma en anillo, isocromosma o cromosoma dicéntrico.

1.3 ANEUPLOIDÍAS FRECUENTES

TRISOMÍA 21 O SÍNDROME DE DOWN.

El síndrome de Down fue descrito por primera vez con sus características por el doctor John Langdon Down en 1866, en un grupo de pacientes con alteraciones intelectuales, considerándose durante casi un siglo que el síndrome de Down era un estado regresivo de la evolución humana. Fue en 1932, cuando Waardenburg estableció la probabilidad de un reparto anormal de los cromosomas, lo que demostró posteriormente en 1965 Jerome Lejeune, quien descubrió la existencia de la presencia de material genético extra en el cromosoma 21.

La trisomía 21 (T21) representa el trastorno cromosómico más frecuente, el síndrome malformativo más común y la primera causa genética de discapacidad intelectual. Se asocia a una combinación de malformaciones que afectan a diferentes órganos y aparatos que aumentan la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

PREVALENCIA

La estimación de la prevalencia del SD no es fácil, ya que para su cálculo es necesario conocer no solo el número de nacidos vivos, abortos inducidos y mortinatos, sino también los abortos espontáneos sobre los cuales es difícil obtener información fiable. Se estima una tasa de aborto espontáneo del 30% en la T21 entre las semanas 12 y 40(2). En la revisión realizada por la red EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies*), la prevalencia aproximada de recién nacidos con SD es aproximadamente de 1 por 1000 nacimientos, correspondiendo la mitad de los casos a mujeres de más de 35 años(3). En Europa, en el periodo 2011-2015, se estima que anualmente nacen 7.800 recién nacidos con SD, lo que corresponde a una prevalencia de 9.8 por 10.000 recién nacidos vivos. Sin interrupciones legales del embarazo, la prevalencia de recién nacidos vivos habría sido 21.3 por 10.000, o 17.000 nacimientos anuales. La reducción de la prevalencia de SD por terminaciones del embarazo en este periodo fue de un 54%, pero varía entre el 0% en Malta y el 83% en España, dependiendo de las leyes de interrupción legal de la gestación(4). El riesgo de una futura gestación afecta de T21 está aumentado en aquellas mujeres que ya han tenido un feto afecto de SD. Históricamente se ha descrito un riesgo de recurrencia de la trisomía 21 del 1%. El riesgo de recurrencia también se ha visto influido por la edad de la gestante, siendo éste mayor en mujeres por debajo de los 35 años (5–8).

ETIOLOGÍA

El síndrome de Down se produce por una trisomía del cromosoma 21, por lo que se conoce como trisomía 21 (T21).

Entre las causas de esta alteración se encuentran (9):

- Falta de disyunción en la meiosis (95%) (47, +21).

- Translocación desequilibrada Robertsoniana (3-4%).
- Mosaicismos (47,+21/46) (3%)

La trisomía puede ser heredada o *de novo*(10). El 95% de los casos tienen una predisposición materna, donde la edad de la madre juega un papel importante. El riesgo de tener un hijo con este síndrome aumenta a medida que avanza la edad de la gestante, de forma que entre los 20 y los 24 años el riesgo es de 1/1500, mientras que a los 48 años, el riesgo es de 1/20(11). En el caso de la translocación desequilibrada y el mosaicismo la edad materna carece de importancia debido a que estos dos procesos se originan a nivel embrionario (1). En el caso de que uno de los padres presente una translocación robertsoniana que incluya el cromosoma 21 se ha descrito un riesgo del 15% de tener un recién nacido con SD. El riesgo es mayor si la madre, en vez del padre, presenta esta translocación (10-15% vs 2-5%). Igualmente, la mayoría de translocaciones que resultan en SD ocurren *de novo*, siendo solo un 3-4% de ellas de etiología familiar(12).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas asociados son generalmente variables y típicamente son menos severos en los casos de mosaicismos(13). El cuadro clínico de esta cromosopatía tiene un compromiso sistémico, provocando alteraciones como facciones características, corta estatura, problemas tiroideos, defectos gastrointestinales, hipotonía, problemas de visión y auditivos, cardiopatía congénita, retraso del crecimiento y retraso mental de diversos grados con un coeficiente intelectual que oscila entre 25-50. Además conlleva predisposición a otras patologías como leucemia, envejecimiento prematuro y aparición de signos de Alzheimer tras los 35-40 años(9).

La supervivencia en el primer año de vida en recién nacidos con SD ha aumentado en los últimos años, encontrando al menos un 90% de supervivencia en el primer año y un 85% a lo largo de los 10 primeros años(14).

TRISOMÍA 18 O SÍNDROME DE EDWARDS.

El síndrome de Edwards se produce por una trisomía del cromosoma 18, por lo que se conoce como trisomía 18 (T18).

PREVALENCIA

La trisomía 18 es la segunda causa más frecuente de trisomía autosómica, con una prevalencia aproximada de 1 de 3000 recién nacidos vivos (15–18). Al igual que ocurre con el SD, se ha observado un aumento de la prevalencia de la trisomía 18 en los últimos 20 años debido a un incremento de la edad materna durante la gestación. Está descrita su afectación mayor a mujeres que a varones (3:1).

ETIOLOGÍA

El 90% de los casos de esta trisomía se deben a la falta de disyunción meiótica. El 10% restante se deben a translocaciones y mosaicismos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la trisomía 18 es muy variado. El fenotipo más común incluye características como el crecimiento intrauterino retardado, onfalocele, hipertoniá, boca pequeña, micrognatia, esternón corto, o falanges flexionadas, sobreponiendo unas con otras. Las malformaciones cardíacas están descritas en más del 50% de los afectados. El sistema gastrointestinal está afectado en el 75% de los casos, apareciendo el divertículo de Meckel o malrotaciones como alteraciones predominantes. La mayoría de las trisomías 18 diagnosticadas prenatalmente fallecen intraútero. En general el 50% de los recién nacidos afectos fallecen en las primeras dos semanas de vida, y solo el 5-10% sobreviven el primer año (19,20).

TRISOMÍA 13 O SÍNDROME DE PATAU.

El síndrome de Patau se produce por una trisomía del cromosoma 13, por lo que se conoce como trisomía 13 (T13).

PREVALENCIA

Se trata de la tercera trisomía autosómica en cuanto a frecuencia después de la trisomía 21 y 18.

La prevalencia de la trisomía 13 al nacimiento es aproximadamente 1 de 12.000 nacidos vivos aunque puede variar entre 1 de 5.000 y 1 de 20.000. La edad materna avanzada aumenta la probabilidad. Existe un leve aumento de casos del sexo femenino respecto al masculino (21).

ETIOLOGÍA

Al igual que en otras trisomías, la mayoría de los casos se deben a la no-disyunción meiótica. Aproximadamente un 20% de los casos es debida a translocaciones y un pequeño porcentaje a mosaicismos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esta trisomía se caracteriza por severas y múltiples anomalías congénitas. La triada clásica es micro/anofthalmia, hendidura palatina y polidactilia postaxial, aunque el cuadro fenotípico puede ser muy variable.

Al igual que ocurre en la trisomía 18, la mayoría de los fetos afectados mueren intraútero. La supervivencia media de los recién nacidos es 7 días, y el 91% muere en el primer año de vida, con un 80% de fallecimientos al mes del nacimiento(15,19).

1.4 CRIBADO POBLACIONAL

Un programa de cribado poblacional es aquel que se ofrece activamente a toda la población diana, de manera sistemática y dentro de un marco reglado de política sanitaria de salud pública, protocolizada y con una adecuada evaluación continua de la calidad y los resultados.

Para conseguir un buen cribado poblacional hay que conseguir que al menos el 80% de la población diana (gestantes en este caso) tengan acceso al mismo, que esta prueba mantenga un buen rendimiento y que la población catalogada como alto riesgo tenga la posibilidad de acceder a una prueba diagnóstica para confirmación del resultado.

ESTRATEGIAS DE CRIBADO POBLACIONAL

En los años 70 la única forma de cribado de aneuploidías en la gestación consistía en la valoración de la edad materna, de manera que a todas las mujeres mayores de 35 años se les ofrecía una amniocentesis para descartarlas. Este método de cribado ha demostrado ser altamente ineficaz, ya que la tasa de detección era sólo del 30, con una elevada tasa de pruebas invasivas asociadas. En los años 80, la asociación de la edad materna a marcadores bioquímicos del segundo trimestre (α -fetoproteína y hCG libre) y un examen ecográfico detallado mejoró la tasa de detección hasta el 60%. La llegada del cribado combinado del primer trimestre en los años 90 supuso un hito en la capacidad de predicción prenatal de aneuploidías ya que, mediante la combinación de factores clínicos, marcadores bioquímicos (PAPP-A y β -hCG) y ecográficos (TN) era posible la detección de hasta el 95% de los casos. El descubrimiento del ADN fetal libre circulante a finales de los 90 y su aplicación en diagnóstico prenatal ha supuesto una nueva revolución en el cribado de aneuploidías, ya que esta técnica tiene una sensibilidad del 99.9% para la aneuploidía más frecuente, el Síndrome de Down(22).

Tabla 1. Rendimiento de los diferentes métodos de cribado. TD, tasa de detección; TFP, tasa de falsos positivos; EM, edad materna; TN, translucencia nucal; B-hCG, fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana; PAPP-A proteína plasmática placentaria A; AFP, alfa fetoproteína; uE3, estriol no conjugado; ADN-1c, ADN libre circulante.

En: *Grupos expertos SESEGO y SEMEPE consensuado con AEDP. Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. Guía de asistencia práctica. SEGO. 2019;1-43.*

MÉTODO DE CRIBADO	TD (%)	TFP (%)
EM	30	5
Primer trimestre		
EM + TN fetal	75-80	5
EM + β -hCG + PAPP-A séricas	60-70	5
EM + TN fetal + β -hCG + PAPP-A séricas	85-95	5
Cribado combinado + hueso nasal o flujo tricuspídeo o flujo en el ductus venoso	93-96	5
Segundo trimestre		
EM + AFP + hCG séricas (test doble)	55-60	5
EM + AFP + β -hCG séricas (test doble)	60-65	5
EM + AFP + hCG + uE3 séricas (test triple)	60-65	5
EM + AFP + β -hCG + uE3 séricas (test triple)	65-70	5
EM + AFP + hCG + uE3 + inhibina A séricas (test cuádruple)	65-70	5
EM + AFP + β -hCG + uE3 + inhibina A séricas (test cuádruple)	70-75	5
EM + TN fetal + PAPP-A séricas (11+13 semanas) + test cuádruple	90-94	5
Primer, segundo o tercer trimestre		
Análisis de ADN-1c en sangre materna	>99	<0,1

CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE (CCPT)

Es el test de cribado más ampliamente establecido en España. Este método engloba parámetros ecográficos como la translucencia nucal (TN), parámetros bioquímicos analizados en el suero materno, como la medida de la fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) y la proteína plasmática placentaria A (PAPP-A) y parámetros clínicos como la edad, el peso y la raza maternos, patologías asociadas como la diabetes o el tipo de gestación (gestación espontánea o mediante técnicas de reproducción asistida). El test consiste en un análisis multivariante estadístico que tiene en cuenta todos estos factores y con ellos estima un riesgo de trisomía específico para la gestación. Un ejemplo del cálculo de este test puede verse en el anexo III. Este método presenta una tasa de detección (TD) del 90% para la trisomía 21 y del 95% para las trisomías 18 y 13 con una tasa de falsos positivos (TFP) global del 5% en condiciones óptimas de realización del test. El cribado de aneuploidías en primer trimestre permite la aplicación de técnicas diagnósticas invasivas más tempranas que la amniocentesis, como la biopsia corial, lo cual disminuye la edad gestacional al diagnóstico y reduce la morbilidad materna en el caso de ILE (23).

MARCADORES ECOGRÁFICOS

Translucencia nucal (TN)

Es el mejor marcador para la detección de aneuploidías del primer trimestre, ya que la combinación únicamente de la TN con la edad materna permite la detección de hasta un 80% de aneuploidías. Consiste en un cúmulo fisiológico y transitorio de líquido en la región de la nuca fetal que procede embriológicamente del sistema linfático paracervical. Su medida se realiza en un plano sagital entre la parte externa del hueso occipital y la parte interna de la piel en la zona nucal, expresada en milímetros. Es esencial una técnica meticulosa a la hora de la medición de la TN para obtener una evaluación precisa del riesgo, ya que una variación de 0.5 mm puede reducir la sensibilidad del test hasta en un 18%(24).



Figura 1. Translucencia nucal. En: *Vargas P. ISUOG practice guidelines: Performance of first-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41(1):102–13.*

Aunque la mayoría de los fetos con TN aumentada son normales, cuanto mayor es la TN mayor es el riesgo de que el feto tenga una anomalía congénita. Por el contrario, la TN normal en el primer trimestre no asegura la normalidad fetal pero hace menos probable la existencia de anomalías congénitas graves. La TN aumentada se ha relacionado con anomalías cromosómicas, cardiopatías y patologías que cursan con alteración de la función cardíaca, innumerables síndromes genéticos, malformaciones que producen compresión intra o extratorácica, y otras entidades como el síndrome de transfusión feto-fetal en la gestación gemelar monocorial biamniótica (25–27). La TN aumentada está presente en el 70% de las trisomías 21 y 13, en el 75% de las trisomías 18, y en casi el 90% de las monosomías X(25). El riesgo se encuentra aumentado cuando la medida es mayor de 2,5-3 mm, según la edad gestacional(28).

La medida de la TN se puede realizar cuando la longitud cráneo-caudal del feto (LCC) se encuentra entre 45 y 84 mm, correspondiente a una edad gestacional de 11+0 a 13+6 semanas. La mayor tasa de detección (TD) de la TN se alcanza cuando se realiza en la semana 11, y a medida que avanza la gestación hacia la semana 13 hay un mayor solapamiento entre fetos afectados y sanos disminuyendo la TD. Sin embargo, el mayor rendimiento de la exploración ecográfica es a partir de la semana 12, ya que es posible realizar una evaluación anatómica fetal más detallada, por lo que es en esta semana cuando está recomendado realizar la medida de la TN(22).

Marcadores ecográficos secundarios

- *Hueso nasal.*

Es una estructura ósea par del macizo facial. La ausencia es más probable cuando la TN está aumentada. La incidencia de la ausencia es variable, aparece más frecuentemente en la raza negra y amarilla, sin significado patológico. El hueso nasal está ausente en el primer trimestre en el 60-70% de las trisomías 21, en el 50% de las trisomías 18 y en el 40% de las trisomías 13. Sin embargo, esto solo sucede en el 1-3% de los fetos euploides(25).



Figura 2. Hueso nasal presente. En: Vargas P. ISUOG practice guidelines: Performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(1):102–13.

- *Onda de flujo del ductus venoso (DV).*

El ductus venoso es el vaso que conecta la porción intrahepática de la vena umbilical con la vena cava inferior. Su función es dirigir sangre oxigenada hacia la aurícula izquierda y a partir de ahí alcanzar los territorios coronario y cerebral a través del ventrículo izquierdo y la aorta. Su estudio es útil tanto para el cribado de cromosomopatías como de defectos cardíacos mayores. La onda de flujo del DV presenta dos picos de máxima velocidad pertenecientes a la contracción ventricular (onda 's') y a la primera fase de la diástole (onda 'd') y un punto de menor velocidad, que se corresponde a la contracción auricular en la segunda fase de la diástole (onda 'a'). El flujo reverso o invertido de esta última onda se considera patológico. En el 80% de los

embarazos con la onda del DV alterada la gestación es normal, pero está presente en el 65% de las trisomías 21, en el 55% de las trisomías 18 y 13, y solo se encuentra presente en el 3% de los fetos euploides(25).

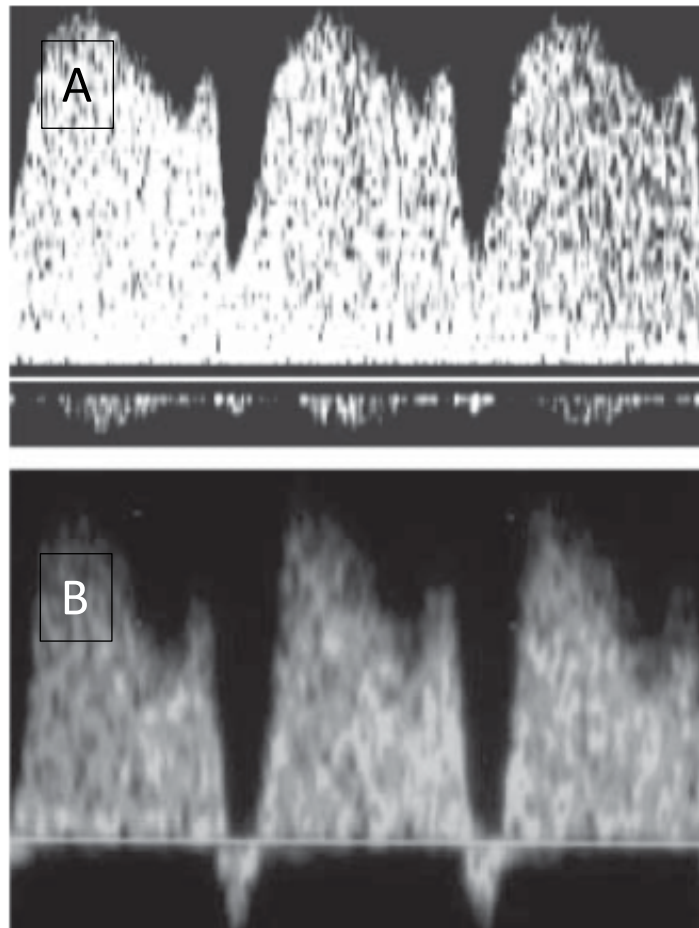


Figura 3. A) Onda de velocidad de flujo (OVF) del ductus venoso normal. B)OVF del ductus venoso anormal: flujo reverso. En: Nicolaidis KH, Falcón O. *La ecografía de las 11-13+6 semanas. Fetal Med Found. 2004;1-119.*

- *Regurgitación tricuspídea.*

Es la aparición de la insuficiencia valvular durante la sístole ventricular en la válvula tricúspide. Al igual que la afectación de la onda de flujo del DV, este parámetro se puede ver alterado tanto en anomalías cromosómicas como en defectos cardíacos. Está presente en menos del 5% de los fetos cromosómicamente normales, pero en más del 55% de los fetos con trisomía 21, y en más del 30% de los fetos con trisomía 18(25).

La ausencia de hueso nasal, la onda 'a' reversa del ductus venoso y la regurgitación tricuspídea se han observado en el 60, 66 y 55% de los fetos con trisomía 21 y en el 2.5, 3.0 y 1.0%, respectivamente, de los fetos euploides. Cuando estos marcadores ecográficos son incorporados en el cribado combinado de primer trimestre (edad materna, TN, β -hCG y PAPP-A) aumenta la tasa de detección de un 93 a un 96% y desciende la tasa de falsos positivos al 2.5% (29–31).

MARCADORES BIOQUÍMICOS

Son sustancias de origen fetal, placentario o feto-placentario cuyas concentraciones en suero materno se modifican sustancialmente en presencia de determinadas anomalías cromosómicas o de algunos defectos estructurales fetales (defectos abiertos del tubo neural o de la pared abdominal).

Estos parámetros séricos maternos determinan en qué medida se modifica el riesgo individual de presentar anomalías cromosómicas o anomalías congénitas y modificar el riesgo individual relacionado con la edad.

Se expresan en múltiplos de la mediana (MoM) de los valores obtenidos para cada semana de gestación en fetos no afectados. Dado que las concentraciones séricas varían con el curso de la gestación, el cálculo de los MoM requiere una datación correcta de la misma y el ajuste de una serie de parámetros, como la edad, el peso, la talla, la presencia de gestación única o múltiple, diabetes, hábito tabáquico, raza y el método de concepción (28). Su valor también pueden verse modificados por el tipo de análisis realizado(23).

Para el cribado combinado de cromosomopatías del primer trimestre se utilizan las siguientes:

- **PAPP-A**

Es un producto de la placenta y la decidua, secretado por las células del trofoblasto hacia la circulación materna durante la gestación. Es muy sensible en el primer trimestre del embarazo, se detecta en sangre materna a partir de la cuarta semana de gestación y sus valores van disminuyendo entre las semanas 6 y 11 en todas las cromosomopatías. No varía en el segundo trimestre.

- **β -hCG**

Es secretada en el sincitiotrofoblasto y pasa al suero materno, detectándose a los 8-9 días de la ovulación, después de la implantación del blastocisto en el endometrio. Los niveles se elevan rápido alcanzado un máximo a las 10-12 semanas tras la ovulación. Luego descienden y se quedan en meseta desde la semana 16-20 hasta el término del embarazo. Aumenta en la T21. Disminuye en la T18 y T13.

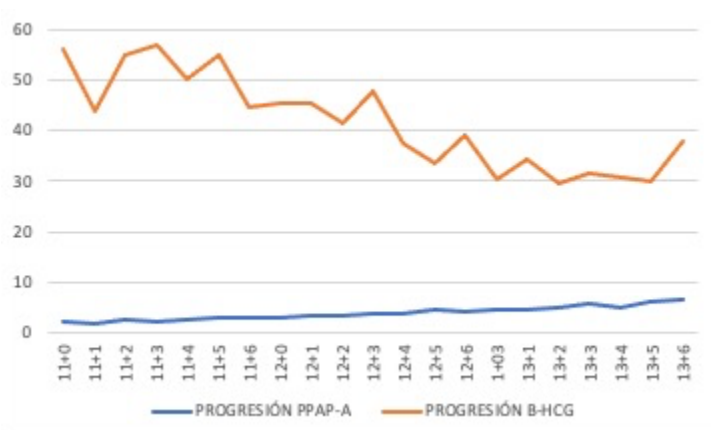


Figura 4. Progresión de marcadores bioquímicos entre la semana 11 y 13+6 de gestación.

En: *González F, Camino R, Sanoja A. Marcadores bioquímicos del primer trimestre por edad de gestación. Artículo Orig. 2015;19(1):30.*

Variación de los niveles de los marcadores bioquímicos

En gestaciones euploides, el valor medio ajustado para la β -hCG y la PAPP-A es de 1.0 MoM, mientras que en la trisomía 21 la media del valor de la β -hCG es de 2.0 MoM y de la PAPP-A es de 0.5 MoM. y ambos valores aumentan con la gestación.

Tabla 2. Niveles séricos de los marcadores bioquímicos en las diferentes aneuploidías.

Cromosopatía	β -hCG	PAPP-A
Trisomía 21	↑	↓
Trisomía 13	↓	↓
Trisomía 18	↓	↓
Par sexual	Normal	↓
Triploidía origen paterno	↑↑	Ligeramente ↓
Triploidía origen materno	↓↓	↓↓

Para el cribado combinado de primer trimestre, la determinación de β -hCG y PAPP-A séricas se puede realizar entre la semana 9+0 y la 13+6. Es entre la semana 9 y la 11 cuando se consigue la mayor TD, disminuyendo ésta a medida que se acerca la semana 13. Esto es debido a que la diferencia de los valores de PAPP-A entre los fetos afectados con trisomía o euploides es mayor en gestaciones más tempranas(32). Aunque la diferencia de la β -hCG entre gestaciones aneuploides y euploides aumenta a medida que avanza el embarazo, la magnitud de la diferencia es menor que la asociación de la PAPP-A con el momento de la gestación. En la trisomía 18 y 13, los valores de la β -hCG y la PAPP-A son menores.

Por tanto, el mayor rendimiento del cribado combinado se obtiene cuando la bioquímica se analiza entre la semana 9 y 11 de gestación y la medición de la TN entre la semana 11 y 12(22).

CRIBADO COMBINADO DEL SEGUNDO TRIMESTRE (CCST)

El cribado de segundo trimestre incluye múltiples marcadores bioquímicos maternos que han sido utilizados durante alrededor de tres décadas. El test más utilizado es el cribado cuádruple, que puede ser realizado entre la 15 y la 22+6 semanas de gestación. Este cribado se basa en marcadores analíticos y datos clínicos, por lo que no se requieren datos ecográficos para realizarlo. El screening cuádruple incluye los siguientes marcadores analíticos: gonadotropina coriónica humana (hCG), alfa-fetoproteína (AFP), inhibina A (origen placentario del citotrofoblasto), y estriol no conjugado (uE3; origen feto-placentario); junto con la combinación de factores maternos como son la edad, el peso, la raza y la presencia de diabetes pregestacional, entre otras características. La tasa de detección para la trisomía 21 del cribado de segundo trimestre es alrededor del 75% con una tasa de falsos positivos del 5%. El screening triple incluye las medidas de hCG, AFP y uE3, presenta una menor sensibilidad (65%) para la detección de la trisomía 21 y un 70% para la trisomía 18. En estudios de coste-efectividad, se ha mostrado que el test cuádruple es más efectivo y menos costoso que el triple(33–35).

Tabla 3. Modificación de los niveles séricos de los marcadores bioquímicos de segundo trimestre en la trisomía 21 respecto a valores normales.

Cromosomopatía	AFP	uE3	Inhibina-A	hCG
Trisomía 21	↓	↓	↑ (semana 14-16)	↑

CRIBADO ECOGRÁFICO DEL SEGUNDO TRIMESTRE: SONOGRAMA GENÉTICO

En la ecografía morfológica, realizada entre las semanas 18 y 22, se valoran marcadores menores no malformativos que, aunque están presentes en el 11-17% de los fetos normales, son más frecuentes en los fetos portadores de aneuploidías (60-90%)(36).

La realización del sonograma genético se basa en la modificación del riesgo basal obtenido en el screening combinado del primer trimestre. Esta modificación se realiza aplicando el coeficiente de probabilidad (CP) (también conocido como razón de probabilidad o *likelihood ratio*, *LR*) asociado a cada marcador estudiado. Esto se denomina cálculo individual del riesgo o riesgo ajustado para trisomía 21 y se obtiene multiplicando el riesgo basal de cada paciente (obtenido por su edad y edad gestacional) o el resultado del CCPT, por el CP de cada marcador ecográfico, sea positivo (si está presente el marcador) o negativo (si está ausente). El sonograma genético normal puede permitir reclasificar a la gestante a un grupo de bajo riesgo, incluso en mujeres mayores de 35 años o con cribado sérico anormal puesto que un sonograma normal reduce el riesgo de trisomía 21 en un 60-80%(36). Por el contrario, un sonograma genético anormal puede reclasificar a la gestante en el grupo de alto riesgo incluso en ausencia de otros factores de riesgo.

La utilización del sonograma genético no se considera apropiado como cribado inicial. Sin embargo, sí es útil como marcador independiente que modifica el riesgo de base de cada gestante, que dependerá a su vez del tipo de cribado aplicado con anterioridad. Actualmente, sólo es aceptable su utilización como cribado de primera línea cuando la gestante no se ha sometido a ningún tipo de cribado previo.

PLIEGUE NUCAL

Es el marcador con mayor valor predictivo. Corresponde anatomopatológicamente a edema nuczal, que puede estar asociado a múltiples patologías. Es un hallazgo ecográfico que se identifica en aproximadamente un tercio de los casos de trisomía 21. Aplicando el punto de corte de 6 mm se obtiene una sensibilidad del 34%, con una tasa de falsos positivos del 2.2%. Su CP+ es 20-25. La tasa de detección varía entre 26-38%, para una tasa de falsos positivos del 1-3%(36).



Figura 5. Medida del pliegue nuczal. En: *Norton ME, Scoult LM, Feldstein VA. Callen's. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Sixth Edit. Elsevier; 2017. 220–225 p.*

VENTRICULOMEGALIA

Se diagnostica cuando la medida del atrio ventricular de los ventrículos laterales es >10 mm. En el 10-15% hay otras anomalías asociadas y en el 3-10% se asocia con aneuploidías. Su CP+ es 25(36). La tasa de detección es 7-8%, para una tasa de falsos positivos del 0.2%.

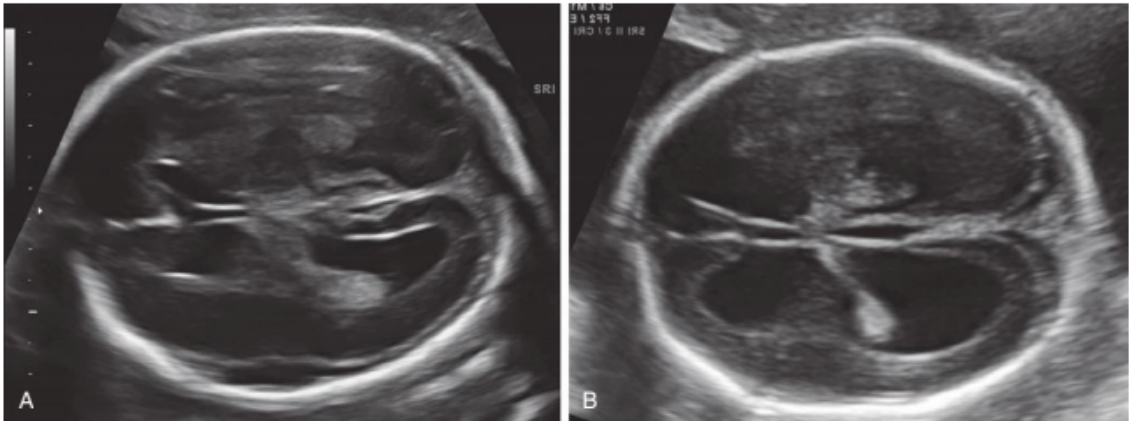


Figura 6. Ventriculomegalia lateral. A: moderada (11mm). B: severa (16 mm). En: *Norton ME, Scutt LM, Feldstein VA. Callen's. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Sixth Edit. Elsevier; 2017. 220–225 p.*

FOCO CARDÍACO HIPERECOGÉNICO (FOCI)

Estos focos son pequeñas estructuras que se encuentran dentro de los ventrículos. Probablemente corresponde a una variante de la normalidad del desarrollo de músculo papilar. El FOCI se detecta en un 11-18% de los fetos con trisomía 21, y en un 4-5% de los fetos cromosómicamente normales. Su CP+ es 5(36).

INTESTINO HIPERECOGÉNICO

En la mayoría de las ocasiones es una variante de la normalidad. Se asocia en un 9% con defectos cromosómicos, en un 2% con fibrosis quística, en un 3% con infección congénita y en el 8% con crecimiento intrauterino retardado. El defecto genético más frecuentemente asociado es la T21. Presenta una alta especificidad (98%) pero una baja sensibilidad (3-27%) para el diagnóstico de la trisomía 21. Su CP+ es 12(36).

HUESO NASAL AUSENTE O HIPOPLÁSICO

Existe ausencia de hueso nasal entre las 19 y 22 semanas de gestación en el 37-66% de los fetos con trisomía 21 y en el 0.47-1% de los fetos cromosómicamente normales. Presenta una alta especificidad (97-98%) pero una menor sensibilidad (36-60%) en la detección de la trisomía 21 en el segundo trimestre. El CP+ de la ausencia es de 66.75 y de la hipoplasia de 23.27(36).



Figura 7. Hueso nasal hipoplásico. En: Norton ME, Scoutt LM, Feldstein VA. Callen's. *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Sixth Edit. Elsevier; 2017. 220–225 p.

ARTERIA SUBCLAVIA DERECHA ABERRANTE (ARSA)

Está presente en el 25% de los fetos con trisomía 21 mientras que solo lo está en el 0.5-1.5% de la población general. En un 65% de los casos su presentación es aislada, y se considera una variante de la normalidad. Su CP+ es 20. La tasa de detección para trisomía 21 es 25-30%, para una tasa de falsos positivos del 0.5-1.5%(36).



Figura 8. ARSA. (Flechas. Blanca: arco aórtico; amarilla: aorta descendente; roja: arteria subclavia derecha aberrante; verde: tráquea. En: Fehmi Yazicioğlu H, Sevket O, Akin H, Aygün M, Özyurt ON, Karahasanoğlu A. *Aberrant right subclavian artery in Down syndrome fetuses*. *Prenat Diagn*. 2013;33(3):209–13.

ECTASIA PIÉLICA

Se considera pielectasia una dilatación de la pelvis renal mayor de 4 mm en el segundo trimestre. Está presente en el 5-32% de las trisomías 21, mientras que solo lo está en el 2-3% de la población general. En la actualidad, se acepta que la pielectasia modifica el riesgo de aneuploidía solo cuando se acompaña de otros marcadores, pero no cuando es un hallazgo aislado. Es un marcador con baja sensibilidad y alta tasa de falsos positivos. Su CP+ es de 7-8(36).

ACORTAMIENTO DE HUESOS LARGOS

La estatura baja se ha reconocido como un rasgo de los individuos con SD, asociado a huesos largos proximales desproporcionadamente cortos (húmero y fémur). El punto de corte de longitud observada/esperada <0.9 es el mejor marcador de trisomía 21. La sensibilidad del fémur corto como marcador de T21 oscila entre el 13 y el 68%, con una tasa de falsos positivos de 2-13%. El húmero corto, por su parte, tiene una sensibilidad entre 20 y 64%, con un 1.5-6.25% de falsos positivos. El CP+ del húmero acortado es de 5, mientras que el del fémur corto es de 4. Su presencia aislada no modifica el riesgo pre-test para trisomía 21(36).

Solo cuatro de estos marcadores aislados tienen peso suficiente para modificar sustancialmente el riesgo pre-test: hueso nasal hipoplásico, ARSA, ventriculomegalia y pliegue nucal aumentado. El resto de los marcadores descritos modifican poco este riesgo(35-42).

Tabla 4. Marcadores ecográficos y sus coeficientes de probabilidad (Likelihood ratios, LH). En: *Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, Porter TF, Cuckle HS, Fuchs K, et al. Role of second-trimester genetic sonography after down syndrome screening. Obstet Gynecol. 2009;114(6):1189–96.*

Marcador ecográfico	Síndrome Down		Fetos euploides		LR+	LR-
	n/N	TD(%)	n/N	TFP(%)		
Pliegue nucal ($\geq 6\text{mm}$)	128/496	26.0	681/50.024	1.0	23.30	0.80
Longitud fémur (< 0.91 MoM)	144/454	27.7	4.630/43.297	6.4	3.72	0.80
Longitud húmero (< 0.89 MoM)	102/281	30.3	2.683/30.312	4.6	4.81	0.74
FOCI	133/577	24.4	5011/126.688	3.9	5.83	0.80
Pielectasia ($\geq 3\text{mm}$)	74/629	13.9	2270/116.778	1.7	7.63	0.92
Intestino hiperecogénico	67/441	16.7	558/42.277	1.1	11.44	0.90
Ventriculomegalia ($\geq 10\text{mm}$)	11/169	7.5	35/15.084	0.2	27.52	0.94
ARSA	11/36	30.7	27/1856	1.5	21.48	0.71
Hueso nasal ausente	74/212	36.1	27/7.749	0.5	66.75	0.71
Hueso nasal hipoplásico	126/210	59.8	419/11.882	2.8	23.27	0.46

1.5 DETECCIÓN DE ADN FETAL LIBRE CIRCULANTE (ADN-1c)

El test de ADN fetal libre circulante en sangre periférica (ADN-1c) también es conocido como test prenatal no invasivo (TPNI). Este test se basa en el análisis del ADN libre fetal circulante en el plasma materno. A diferencia de las pruebas invasivas, ésta no supone un riesgo para el feto ya que solo requiere de la extracción de sangre periférica materna.

ORIGEN DEL ADN FETAL LIBRE CIRCULANTE.

En 1997, Lo et al., demostraron que el ADN fetal libre circulante (ADN-lc) podía ser detectado en la circulación materna durante el embarazo(43).

La principal fuente del componente fetal del ADN circulante en sangre materna procede de las células del trofoblasto placentario que son liberadas a la circulación materna, mientras que las células hematopoyéticas maternas son la principal fuente del ADN materno circulante. Trabajos como el de Ashoor et al. apoyan que el trofoblasto es la principal fuente de ADN fetal describiendo cantidades similares en gestaciones anembrionadas y evolutivas(44). Este hecho se reafirma por la asociación directa entre la concentración de ADN-lc y la edad gestacional o la concentración de hCG (45). Se han descrito otras procedencias de ADN-lc como células hematopoyéticas fetales que han sufrido cambios apoptóticos, cuya destrucción celular contribuye al ADN fetal detectado en la gestante, e incluso a través de la transferencia directa de moléculas de ADN del feto a la madre, contribuyendo en pequeña cuantía a la concentración de ADN-lc (46).

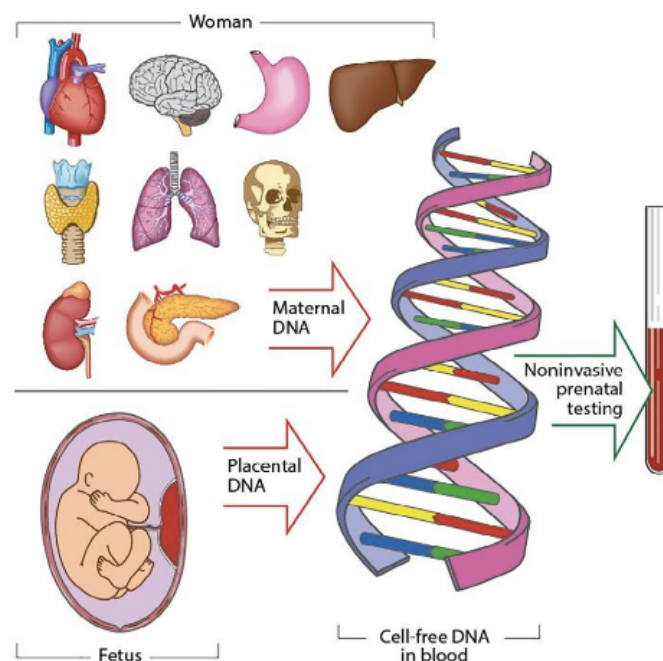


Figura 9. Fuentes de ADN libre circulante en plasma materno. En: Hui L, Bianchi DW. *Fetal fraction and noninvasive prenatal testing: What clinicians need to know. Prenat Diagn.* 2020;40(2):155–63.

El feto y la placenta son genéticamente idénticos. Sin embargo, en algunas ocasiones (como es el caso de mosaicismos placentarios) pueden ser diferentes, lo que puede conllevar un resultado discordante en el test de ADN-Ic(47).

FRACCIÓN FETAL (FF)

El componente fetal del ADN-Ic es conocido como fracción fetal (FF). La FF es el resultado correspondiente al cociente entre el ADN libre circulante placentario (fetal) y el ADN libre circulante total. Cuanto mayor es la FF, mayor es el rendimiento de este análisis(48).

La FF varía en función de la edad gestacional. La FF media estimada cuando la muestra de sangre materna se obtiene entre la semana 10 y 20 de gestación es del 10-15% (49-52).

La FF es por tanto un factor condicionante de esta técnica y si es menor del 4% limita su sensibilidad y especificidad, por lo que éste es el porcentaje límite actualmente aceptado para poder obtener resultados fiables en el test (53).

La FF es el principal factor determinante de la precisión del test y debe ser tomada en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Por tanto, el informe emitido con los resultados del test debe incluir la TD y el VPP para la condición cribada así como la FF hallada, la técnica de análisis empleada, la TFP para esta técnica y FF.

En situaciones donde pueda estar afectada la FF es importante el asesoramiento que reciba la paciente. Se ha comprobado que la repetición de la prueba dos semanas más tarde consigue un resultado válido en la mitad de los casos(54). Si tras dos extracciones no se consigue un resultado válido, se ofrecerá a la paciente la realización de una prueba invasiva. No se ha demostrado que repetir el test una tercera vez mejore los resultados.

FACTORES QUE MODIFICAN LA FF

Edad gestacional

Desde el comienzo del embarazo tiene lugar un aumento progresivo de la FF que culmina con la gestación a término. La FF presenta un incremento más destacado a partir la semana 20 (45,52).

Peso materno

Es uno de los factores de riesgo que más contribuyen a los resultados fallidos del test de ADN-Ic por alteración de la FF, debido a un efecto de dilución y un incremento de mecanismos de inflamación y necrosis de los adipocitos en mujeres obesas. La proporción de embarazos con fracción fetal inferior al 4% aumenta con el incremento del peso materno desde menos del 1% en gestantes con peso cercano a los 60Kg hasta más de 50% cuando el peso materno está en torno a los 160Kg (44,55). Por tanto, hay una correlación inversa entre el peso materno y la fracción fetal, de manera que cada 4,5% de aumento de peso, la fracción fetal disminuye un 0,5% en gestantes con pesos entre 36,5kg y 91kg. Si el peso materno supera los 91kg, la fracción fetal desciende un 0,3% por cada 4,5kg. Debido a esto, las mujeres con más de 91 kg de peso deben ser informadas de que la posibilidad de un resultado no adecuado o fallido aumenta cuatro veces en relación a una gestante con un peso menor(56).

Cariotipo fetal

Las diferencias en la FF según el cariotipo fetal han sido un tema controvertido en los últimos años, habiendo discrepancias en cuanto a los resultados de diversos estudios (44,45,57–59). Entre la semana 10 y 20 de gestación la fracción fetal es más baja en fetos con trisomía 18 (FF 9%) que en fetos euploides (FF 13%), siendo la FF en fetos con trisomía 21 más alta (FF 15%). La fracción fetal media en el síndrome de Down es un 17% más alta que en gestaciones euploides y en trisomías 18 es un 29% más baja(60).

Las diferencias en la FF de los fetos con trisomía 18 respecto a los normales podrían explicarse debido al pequeño tamaño placentario que presentan las gestaciones con trisomía 18, lo que concuerda con una baja FF(61). Hay evidencia de que el estrés oxidativo incrementa la apoptosis del trofoblasto y con ello la liberación de ADN-Ic en

la circulación materna. Se sabe que la trisomía 21 participa en un aumento del estrés oxidativo, y con ello un aumento de la FF en esas gestaciones(62,63). El hallazgo de que la FF es menor en la trisomía 18 que en la 21 aumenta las posibilidades de resultados falsos negativos en el ADN-Ic; pudiendo resultar en una reducción de la sensibilidad y del valor predictivo positivo en la detección de la trisomía 18 comparado con la 21(64). Tanto la trisomía 13 como la monosomía X también pueden presentar perfiles de FF menores(44,65).

Bioquímica materna

Los valores bajos de PAPP-A sérica y β -hCG también se han descrito como una de las causas más frecuentes de fracaso en los resultados del ADN-Ic. En estos casos seleccionados, se ha observado una sobrerrepresentación de las T18 y T13, pero no en la T21(66).

Otros factores

Otras causas menos frecuentes que pueden estar asociados con una baja fracción fetal son el uso de heparina de bajo peso molecular por debajo de la semana 20 de gestación, embarazo por técnicas de fecundación in vitro, y en mujeres afro-caribeñas o del sudeste asiático(67–69). No se ha descrito relación entre la edad materna y la fracción fetal(45).

MOMENTO INDICADO PARA REALIZAR EL TEST ADN FETAL LIBRE CIRCULANTE (ADN-Ic)

Aunque el ADN fetal comienza a estar presente en el plasma materno a partir de la semana 5-7 de gestación, los resultados del test son más fiables después de la semana 10, dado que la cantidad de ADN fetal libre circulante aumenta a medida que avanza la gestación. Este incremento es de un 0.1% a la semana hasta la semana 21, y a partir de aquí, un 1% hasta el final de la gestación. Por norma general, no se recomienda su realización antes de la semana 10, pero no existe un límite superior. La prueba se realiza

habitualmente entre las semanas 10 y 22 de embarazo(70) y los resultados suelen estar disponibles en 5-15 días dependiendo del laboratorio.

El ADN-1c se vuelve indetectable de 16 a 24 horas después del parto.

ESTUDIO DEL ADN FETAL LIBRE CIRCULANTE

Para calcular el riesgo de las diferentes aneuploidías se estudia el *pool* de ADN total (materno y placentario) mediante diversas técnicas y el riesgo final se calcula aplicando algoritmos en los que se tienen en cuenta la edad materna, la edad gestacional y características de la gestante y del embarazo.

Para distinguir el ADN de origen fetal del materno se utilizan dos vías. La primera de ellas es mediante el tamaño, siendo el ADN-1c de origen fetal de menor tamaño que el materno. La segunda es valorando la morfología del ADN-1c cuando se pliega alrededor de las proteínas llamadas histonas para formar los nucleosomas (patrones de metilación). Actualmente el método más utilizado es la separación por tamaño, mientras que los patrones de metilación se usan únicamente en el ámbito de la investigación (52,71).

La mayoría de los test que se emplean en la actualidad para la detección de aneuploidías fetales utilizan la secuenciación masiva en paralelo (MPS) empleando el genoma completo para comparar cuantitativamente la cantidad de moléculas de ADN de un cromosoma determinado (por ejemplo, del cromosoma 21) en una muestra materna con la cantidad de esas mismas moléculas en una muestra euploide de referencia(52). Otras técnicas utilizadas son el recuento relativo por microarrays dirigidos, empleando únicamente el mapeo de las regiones cromosómicas de interés, o el genotipado de SNP maternos y fetales, basados en diferencias epigenéticas bien conocidas entre el ADN materno y fetal (72).

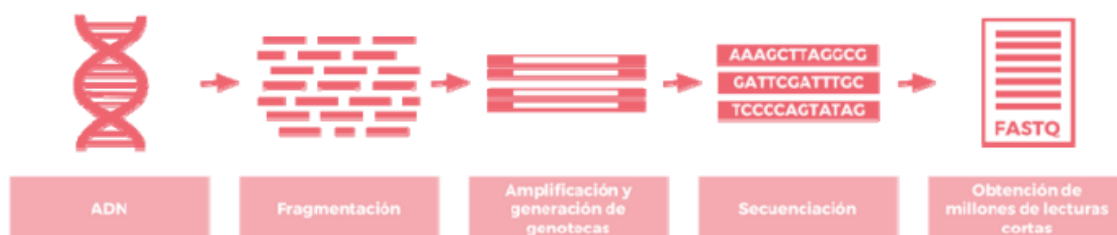


Figura 10. Sucesión simplificada de pasos a llevar a cabo en estudios de secuenciación masiva. En: Monzó C, Juanes JM, Marín-García P, Chavez FJ, Arnau Llombart V, García-García AB. *Secuenciación masiva en paralelo: del ADN a los datos. Genómica en Medicina, una guía práctica. 2017;14–25.*

Método	Secuenciación U,G,	Microarray	qPCR	PCR
Test, compañía	Panorama (SNP), Natera, MaterniT21 (s), Sequenom, Verify (s), Verinata/Illumina, Veracity (d), NIPD, IONA (s), Premaitha, Tranquility (s), Genoma (CH), Trisonim (s), BGI, Neobona (b) (Synlab/Illumina),	Harmony, 2ª Generación, Ariosa/Roche	PraenaTest, 2ª Generación, LifeCodexx	Vanadis, Perkin, Elmer
Principio del test	MPS (shotgun o bidireccional) CSS (dirigido) SNP (dirigido)	Recuento DNA por microarray	Metilación-PCR	Rolling-cycle-PCR
Tiempo a resultados	4-10 días (s y d) 3-5 días (b)	4-6 días	2-3 días	3-4 días
Condiciones	T21, T18, T13 (todos) Microdeleciones si>3-7 Mb (s y t)	T21, T18, T13	T21 actualmente	T21 actualmente

Figura 11. Test disponibles de ADN-1c. En: *Bomoni MJ. Utilidad de la ecografía morfológica precoz en la aplicación de cribado de cromosopatías mediante DNA fetal en sangre materna. Universidad de Sevilla.; 2019.*

CAPACIDAD DEL ADN-1c COMO CRIBADO DE ANEUPLOIDÍAS

El test prenatal no invasivo como cribado de aneuploidías se comercializó en 2011. Desde ese momento se utiliza en más de 60 países, destinándolo inicialmente para el cribado de síndrome de Down, y ampliando su uso posteriormente para el estudio de las trisomías 18, 13 y cromosomas sexuales, a pesar de las limitaciones.

El metaanálisis publicado por Gil et al. en 2017, indica que el ADN-1c tiene una TD del 99.7% para la T21 y una TFP menor de 0.04%, así como elevadas sensibilidad y especificidad para esta anomalía cromosómica (99.3% y 99.9%, respectivamente)(73). Además, esta técnica permite analizar los cromosomas 18 y 13, con una TD del 97.9% y 99% respectivamente y una TPF del 0.04% para ambos (74). Taylor-Phillips et al. en un metaanálisis publicado en 2016 refieren que el test de ADN-1c tiene una especificidad del 99.9% (99.9-100%) en las tres aneuploidías(75). Con ello podemos decir, que el cribado

para trisomías con el test de ADN-ic en gestaciones únicas permite detectar más del 99% de los fetos con trisomía 21, el 98% de las trisomías 18 y el 99% de las 13, todo ello con una tasa de falsos positivos combinada del 0.13%(74).

Actualmente no hay evidencia suficiente para incluir el análisis de los cromosomas sexuales ni el panel de microdeleciones ofertado por algunos laboratorios(74).

Tabla 5. Tasa de detección y de falsos positivos del test de ADN-ic para cromosomopatías. CRS, cromosomas. En: Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaidis HK. *Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: Updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol.*

Aneuploidía	Tasa de diagnóstico (%)	Tasa de falsos positivos (%)
Trisomía 21	99.7 (95% CI 99.1-99.9%)	0.04 (95% CI 0.02-0.07%)
Trisomía 18	97.9 (95% CI 94.9-99.1%)	0.04 (95% CI 0.03-0.07%)
Trisomía 13	99.0 (95% CI 65.8-100%)	0.04 (95% CI 0.02-0.07%)
Monosomía X	95.8 (95% CI 70.3-99.5%)	0.14 (95% CI 0.05-0.38%)
Otras aneuploidías en CRS sexuales.	100 (95% CI 83.6-100%)	0.004 (95% CI 0.0-0.08%)

La realización del test de ADN-ic como prueba de cribado para las trisomías 21, 18 y 13 en gestaciones únicas, presenta una alta tasa de detección así como baja tasa de falsos positivos, ambos valores superiores a otras pruebas de cribado previamente descritas como el cribado combinado de primer trimestre (edad materna, TN y bioquímica materna), cribado bioquímico de segundo trimestre y sonograma genético de segundo trimestre(74). El principal problema para su implantación como cribado poblacional universal en la actualidad es su elevado coste económico.

CAUSAS DE FALSOS RESULTADOS EN EL TEST DE ADN-1c

CAUSAS DE RESULTADO FALSO POSITIVO.

- Mosaicismo confinado a la placenta. En ocasiones puede haber un resultado discordante entre el ADN fetal y el placentario. En estos casos, el test de ADN-1c es analíticamente correcto pero clínicamente incorrecto. Este suceso se ha descrito en 1%-2% de los embarazos, y ocurre de forma más frecuente en la monosomía X y la trisomía 13 (76–78).
- Gemelo evanescente. En pacientes con un gemelo evanescente y gestación viable intrauterina, el ADN-1c no está aconsejado porque el alto riesgo de aneuploidía en el saco o embrión no viable puede llevar a confusión con un resultado falso positivo(79).
- Mosaicismo materno. El test asume que la madre tiene un cariotipo normal, pero no siempre es así. Pacientes fenotípicamente normales pueden presentar una baja expresión del cromosoma X, que en el resultado del ADN-1c se atribuye al feto, reportando un síndrome de Turner fetal, y por tanto, un resultado falso positivo(80).
- Cáncer materno: el ADN circulante correspondiente al tumor puede encontrarse en la circulación materna en niveles que contribuyen al ADN libre circulante, junto con el ADN materno y el fetal(81,82).
- Variantes del número de copias materno. La proporción de material genético en un cromosoma puede variar entre personas debido a causas heredadas o de novo (delección o duplicación de una región genómica). En estos individuos la secuencia de ADN-1c puede reproducir un resultado positivo cuando el tamaño de la duplicación materna es importante y ocurre en cromosomas de interés como puede ser el 21(83,84).
- Receptor de trasplante o transfusión sanguínea. En el caso de que el tejido trasplantado corresponda a un varón donante, el ADN-1c puede identificar de forma incorrecta al feto como varón. Este hecho tiene lugar de forma similar en el caso de la transfusión de sangre procedente de un varón donante si está sucede

en las cuatro semanas previas a la extracción sanguínea para el test de ADN-lc(85,86).

- Errores técnicos que alteren las muestras o su manejo a nivel de laboratorio.

CAUSAS DE RESULTADO FALSO NEGATIVO

- Mosaicismo confinado a la placenta. Al igual que se ha descrito anteriormente, es posible que el feto presente una aneuploidía, aunque el cariotipo de la placenta no lo refleje. En estos casos el resultado del ADN-lc es analíticamente correcto, pero clínicamente incorrecto. Este hecho aparece con más frecuencia en la trisomía 13 y 18 que en la trisomía 21.
- Fracción fetal deficitaria. Es la causa más frecuente de resultado falso negativo. Por este motivo, y salvo que el laboratorio exprese lo contrario, la FF mínima para que el test sea interpretable debe ser superior al 4% (87).
- Variantes del número de copias materno. Una delección materna puede causar un resultado falso negativo, siendo éste un evento más infrecuente, que el descrito previamente.
- Errores técnicos que alteren las muestras o su manejo a nivel de laboratorio.

OTRAS APLICACIONES CLÍNICAS DEL ADN-lc

OTRAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS QUE PUEDEN SER DETECTADAS POR EL ADN-lc

Además del screening de las cromosopatías comunes, algunos laboratorios ofertan este test para otras aneuploidías como pueden ser la trisomía 16, la trisomía 22, el estudio de microdelecciones y la secuenciación del genoma. Sin embargo, en el momento actual y con la evidencia disponible no es posible la detección de estas alteraciones genéticas mediante ADN-lc (88).

ENFERMEDADES MONOGÉNICAS

Trastornos como la fibrosis quística, la acondroplasia o la displasia tanatofórica son, entre otras, enfermedades monogénicas que podrían en un futuro estudiarse mediante el análisis del ADN fetal libre circulante. Actualmente no existe indicación de este test para el estudio de estas enfermedades, ya que la realización a población de bajo riesgo puede tener como consecuencia la detección de variantes de significado incierto, siendo difícil el consejo genético prenatal en estos casos(89).

DETERMINACIÓN DEL FACTOR Rh FETAL

En los últimos años se ha descrito la posibilidad de determinar el factor Rh del feto a través del estudio del ADN fetal libre circulante. El metaanálisis llevado a cabo por Yang et al. en 2019 (90) afirma una alta capacidad diagnóstica en la detección del estado Rh D fetal en mujeres Rh D negativas, con una baja tasa de falsos positivos y negativos tras la semana 11 de gestación. Esto permitiría evitar la exposición universal de inmunoglobulina anti-D profiláctica a todas las mujeres Rh D negativas y aquellas con resultados Rh D fetales positivos, administrar el tratamiento profiláctico antes en la gestación(90). Sin embargo, el alto coste de esta estrategia frente al mínimo coste de la vacunación anti-D y la inocuidad de la vacuna hace que el uso del ADN-1c para este fin no haya prosperado.

CÓMO ACTUAR TRAS EL RESULTADO DEL ADN-1c

Para que el resultado del ADN-1c sea valorable, el test debe señalar la FF estimada y ésta debe ser superior al 4% o al mínimo que el laboratorio tenga establecido como límite para validar la prueba(53).

RESULTADO DE ALTO RIESGO

Un resultado positivo o de alto riesgo para aneuploidías (trisomía 21, 18 y 13) debe ser confirmado por una prueba invasiva. Dependiendo de la situación previa que presente la gestante la prueba diagnóstica indicada puede variar(22).

En el caso de que tanto el cribado combinado de primer trimestre como el test de ADN-1c sea positivo para la trisomía 21, se recomienda realizar la biopsia corial. Si se trata de un resultado de alto riesgo para la trisomía 18 o 13, el ADN-1c positivo debe valorarse junto con un estudio ecográfico detallado, con especial interés en hallazgos fenotípicos de estas aneuploidías. Si se observan estas características, la prueba diagnóstica indicada es la biopsia corial (ADN de origen placentario); en cambio, si no hay rasgos fenotípicos en el examen ecográfico, es de preferencia la amniocentesis (ADN de origen fetal) para así evitar resultados erróneos debidos a mosaicismos confinados a la placenta(66,74).

RESULTADO DE BAJO RIESGO

Un resultado negativo o de bajo riesgo en el test de ADN-1c implica que la probabilidad de que el feto esté afecto de las trisomías 21, 18 o 13 es muy baja(74). Hay que tener en cuenta, que el test de ADN-1c es un método de cribado cuyos resultados negativos no excluyen la trisomía al 100%. Hay ciertas circunstancias en las cuales, a pesar de un resultado negativo tanto en el cribado combinado de primer trimestre como en el test de ADN-1c, hay indicación de realizar una técnica invasiva para el diagnóstico genético. Estas situaciones son la presencia de una TN mayor al percentil 99 o malformaciones ecográficas (22).

RESULTADO ‘NO CONCLUYENTE’ O ‘NO INFORMATIVO’.

El test de ADN-1c tiene una posibilidad de hallar un resultado no concluyente en un 2-5% de los casos, debido sobre todo a una baja fracción fetal en la muestra. Si esto ocurre puede repetirse una segunda muestra, con una tasa de éxito (obtención de una FF satisfactoria y, por tanto, resultado concluyente) que varía entre el 50% y el 80%. (91).

La principal causa de obtención de baja FF en la muestra es el IMC materno elevado (obesidad materna)(92,93). Otras causas que podrían estar relacionadas son una masa placentaria pequeña y las trisomías 18 y 13. Revello et al. muestran que la tasa de fallo del test es mayor en fetos con trisomía 18 y 13 en comparación con fetos euploides, mientras que esto no ocurre en la trisomía 21 (66,94).

1.6 TÉCNICAS INVASIVAS

Para poder confirmar con certeza la anomalía genética es preciso realizar una técnica invasiva. Las más utilizadas son la biopsia corial y la amniocentesis. Es imprescindible el asesoramiento, así como el consentimiento o revocación firmado por escrito de estos procedimientos.

RIESGO DE PÉRDIDA FETAL

El riesgo de pérdida fetal descrito clásicamente tras estas técnicas invasivas es del 0.5-1% de los casos. Sin embargo, en los últimos trabajos se ha descrito que el riesgo de aborto por debajo de la semana 24 en mujeres que se han realizado una amniocentesis o biopsia corial no presenta diferencias significativas al compararlo con mujeres que no se han sometido a estos procedimientos(95). La estimación del riesgo real atribuible a estas pruebas es del 0.1% (1 en 900) en el caso de la amniocentesis y del 0.2% (1 en 455) en la biopsia corial, siendo el resto de pérdidas fetales responsables a la condición por la cual se indicó el procedimiento(96). Otros trabajos han reportado tasas de pérdida fetal tras la amniocentesis del 0.13% (1 en 796) al 0.27% (1 en 370)(97,98).

BIOPSIA CORIAL

Es el método de elección tras un cribado de alto riesgo en el primer trimestre. Consiste en la extracción de una muestra de trofoblasto por vía abdominal o transcervical, siendo la tasa de éxito o riesgo de pérdida fetal similar en ambos casos. El periodo recomendado para llevar a cabo este procedimiento es entre la semana 10 y la semana 14+6 de gestación. La realización de la misma por debajo de la semana 10 se ha asociado a síndromes oromandibulares, anomalías musculoesqueléticas o reduccionales de las extremidades(99,100). Proporciona un resultado válido en el 99% de los casos, aunque en un 1% es preciso recurrir a la realización de otra técnica invasiva como la amniocentesis. Esto puede ser debido a contaminación materna, fracaso del cultivo o por tener resultados citogenéticos ambiguos, debido a la presencia de un mosaicismo confinado a la placenta.

COMPLICACIONES ASOCIADAS

Otras complicaciones descritas con esta técnica, es el sangrado vaginal, el cual puede ocurrir hasta en un 32% de los pacientes tras la realización de la técnica por vía cervical, siendo la incidencia menor por vía transabdominal. La incidencia descrita de pérdida de líquido amniótico o infección tras la biopsia corial es menor al 0.5%(101,102).

AMNIOCENTESIS

Esta técnica se recomienda a partir de la semana 16, cuando ya se considera que el corion y el amnios se han fusionado; previo a esta edad gestacional realizar el procedimiento puede conllevar un aumento del riesgo de pérdida gestacional y mayor frecuencia de anomalías musculo-esqueléticas. La precisión diagnóstica está por encima del 99%. Son raros los fracasos de cultivo (<1%) o de contaminación materna. Proporciona cariotipos de más fácil interpretación y la tasa de mosaicismos es menor que para la biopsia corial.

COMPLICACIONES ASOCIADAS

Además del riesgo de pérdida fetal, la amniocentesis puede conllevar en aproximadamente un 1%-2% de los casos la pérdida de líquido amniótico tras el procedimiento. Habitualmente se produce al poco tiempo de la punción, es autolimitada y cede con el reposo en 48 horas. En casos más excepcionales, la pérdida de líquido amniótico es crónica y abundante conduciendo a un oligohidramnios severo mantenido, con peor pronóstico fetal. La corioamnionitis es rara (<1/1.000) y son excepcionales las hemorragias francas tras una amniocentesis(103,104). La tasa de malformaciones es similar a la de la población general, exceptuando aquellos casos en los que se produzca pérdida de líquido amniótico y se demore su recuperación unas semanas, en los cuales, existe un aumento en la incidencia de pies equinovaros y luxaciones congénitas de cadera(101).

TÉCNICAS DE ESTUDIO DEL MATERIAL GENÉTICO OBTENIDO MEDIANTE PRUEBA INVASIVA

QF-PCR

Es una técnica rápida que permite detectar las anomalías cromosómicas numéricas más frecuentes: 21, 18, 13, X e Y. Se recomienda principalmente para la detección de estas aneuploidías, y especialmente en el grupo de alto riesgo en el CCPT sin anomalía estructural y con TN <3.5 mm. En caso de TN ≥ 3.5 mm o reordenación cromosómica familiar debe acompañarse de microarray. Si se detecta una trisomía 13 o 21 en la QF-PCR es adecuado realizar también un cariotipo (en el feto y en ambos progenitores) que descarte que uno de los progenitores sea portador sano de una translocación robertsoniana(22).

FISH

La hibridación fluorescente in situ es una técnica rápida que permite identificar determinadas deleciones, duplicaciones y translocaciones, así como aneuploidías, permitiendo un resultado en aproximadamente dos días. En el momento actual ha sido desplazada por otras técnicas como la QF-PCR(22).

CARIOTIPO.

El cariotipo es un método que analiza los amniocitos y células del corion cultivadas en metafase. Permite el estudio de cambios en regiones cromosómicas extensas sin detectar el origen propio de la alteración. El resultado se suele obtener en 2-3 semanas aproximadamente. Este es el método más utilizado tradicionalmente para el diagnóstico de anomalías cromosómicas(22).

MICROARRAY

El análisis de cromosomas por microarray es una técnica que puede identificar tanto aneuploidías cromosómicas como cambios submicroscópicos que no pueden ser

detectados por el cariotipo. Esta prueba presenta una mayor capacidad diagnóstica. Permite, mediante análisis molecular, la identificación de pequeñas pérdidas o ganancias de material genético (*copy number variants*, CNVs) analizando todo el genoma. Hay diferentes tipos como los de CGH (hibridación genómica comparada) o los de SNPs (*single nucleotide polymorphism*). Los resultados pueden estar disponibles entre 5-12 días. No es capaz de detectar reordenamientos equilibrados, algunas triploidías, y desórdenes monogénicos(22). Cuando se observan alteraciones estructurales fetales en el examen ecográfico, el microarray puede identificar anomalías cromosómicas en aproximadamente el 6% de fetos que tienen un cariotipo normal. La Sociedad Americana de Ginecología y Obstetricia (*The American College of Obstetricians and Gynecologists*; ACOG) recomienda la realización del análisis por microarray como test de elección (reemplazando el cariotipo) en aquellas pacientes que presenten una anomalía estructural fetal detectada ecográficamente(105). Otras indicaciones que presenta el microarray sobre el cariotipo son la presencia de una TN \geq p99 o 3.5 mm, o la pérdida fetal tardía.

EXOMA PRENATAL

Técnicas como la QF-PCR, el cariotipo o el microarray, pueden detectar un gran número de alteraciones cromosómicas, microdelecciones y duplicaciones, identificando aproximadamente un 27.4% de la etiología cuando la indicación es una anomalía ecográfica, y un 40.7% en el caso de que se haya realizado por otra indicación clínica(106). Es por ello, que en la mayoría de fetos con anomalías ecográficas no se encuentra un diagnóstico.

Los enfoques de secuenciación van desde la secuenciación dirigida utilizando paneles de genes específicos de fenotipo que pueden limitarse a criterios estrictos o un panel clínico mucho más amplio que puede incluir hasta 6000 genes causantes de enfermedades conocidas, hasta la secuenciación del exoma completo (WES) y la secuenciación del genoma completo (WGS).

El exoma representa el 1-2% del código genético pero contiene aproximadamente el 85% de variantes conocidas relacionadas con enfermedades(107).

Las tasas de diagnóstico con la utilización del exoma completo varían entre 6.2% y 80% en los diferentes estudios(108,109), esta variación depende sobre todo de los criterios de selección en los trabajos, referentes al número de anomalías fetales detectadas

ecográficamente. Pudiendo estar mejor dirigido el exoma prenatal a fetos con múltiples anomalías estructurales.

1.7 ELECCIÓN DE ESTRATEGIA DE CRIBADO

A día de hoy, la estrategia de elección recomendada por el Sistema Nacional de Salud para la trisomía 21 es el cribado combinado de primer trimestre(110).

En España el punto de corte de alto riesgo para T21 considerado en el CCPT es mayor o igual a 1 en 250, cuando se tiene en cuenta la edad materna en el momento de la extracción de la bioquímica materna; si se tiene en cuenta la edad de la gestante en el momento del parto, el corte en nuestro país es mayor o igual a 1 en 270(22).

CRIBADO COMBINADO DE PRIMER TRIMESTRE COMO CRIBADO POBLACIONAL

Corresponde al CCPT ya comentado en apartados previos. Se obtiene una muestra sanguínea para la bioquímica materna en la semana 9 y 10 de gestación y posteriormente se realiza la ecografía en semana 12. Este cribado corresponde al screening en dos tiempos, y actualmente es el que se está realizando en nuestro país y el que se ha implantado de forma estandarizada en todas las CCAA.

También puede realizarse en un mismo tiempo, haciendo la ecografía de la semana 12 y la extracción de sangre materna el mismo día, si bien la recomendación es hacerlo en dos tiempos, ya que se optimiza la capacidad diagnóstica de cada prueba por separado (analítica y ecografía), mejorando la capacidad diagnóstica final del test.

TEST DE ADN-1c COMO CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

Debido a su elevada sensibilidad y especificidad, el análisis del ADN-1c en plasma materno sería el mejor método de cribado para la T21. Sin embargo, el elevado coste de este test dificulta que pueda utilizarse como cribado de primera línea. Por este motivo, se han planteado diferentes estrategias para el cribado poblacional utilizando el ADN-1c.

Antes de realizar la prueba de ADN-1c es preciso informar a la gestante por escrito y obtener su consentimiento informado firmado.

ADN-1c COMO CRIBADO POBLACIONAL

La utilización del ADN-1c como cribado universal de las trisomías 21, 18 y 13 sería la estrategia con mayor tasa de diagnóstico y menor tasa de falsos positivos, pero el alto coste que esto supondría hace que actualmente se desestime esta opción por ser coste-inefectiva.

En el caso de que se pudiese implantar este sistema, el momento recomendado para realizarlo sería en la semana 10-11, para complementar la extracción de sangre materna junto con la bioquímica correspondiente al CCPT, y a otros cribados que pudiesen realizarse(22). La ecografía de primer trimestre se mantendría entre la semana 12 y 13 de gestación que, como ya se comentó, presenta su mejor rendimiento en esas semanas y es necesaria para realizar tanto el estudio anatómico fetal como la valoración de otros parámetros en el primer trimestre, comprobar viabilidad fetal, el número de fetos y confirmar la datación correcta de la gestación(22).

CRIBADO CONTINGENTE CON ADN-Ic, SEGÚN RESULTADOS DEL CCPT

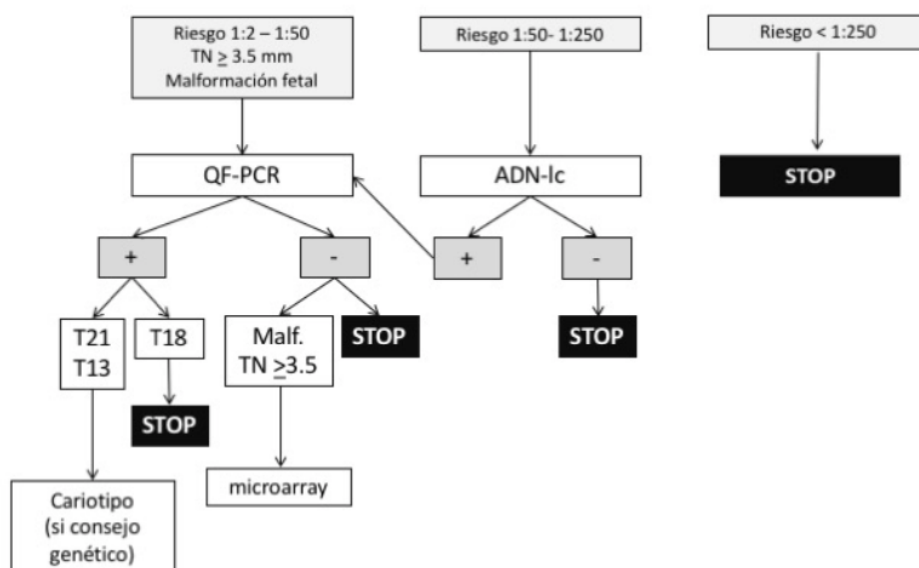


Figura 12. Estrategia de cribado contingente con implementación del test de ADN-Ic. T, trisomía; TN, translucencia nucal.

En: *Grupos expertos SESEGO y SEMEPE consensuado con AEDP. Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. Guía de asistencia práctica. SEGO. 2019;1-43.*

En el modelo contingente se utiliza el riesgo de aneuploidía estimado en el cribado combinado de primer trimestre para establecer una clasificación de las pacientes en función de este riesgo (alto, intermedio o bajo riesgo). El riesgo estimado en el CCPT será quien determine la actitud a seguir en el cribado contingente: a las pacientes con un resultado de alto riesgo se les ofrece una prueba diagnóstica invasiva, a las pacientes que se clasifican como bajo riesgo no se les realizan más estudios diagnósticos y sólo se realiza test de ADN-Ic a las pacientes que presenten un riesgo intermedio, lo que disminuye mucho el número de pacientes subsidiarias de la prueba, reduciendo por tanto los costes asociados. Ésta parece ser la estrategia más apropiada de screening por ser la más coste-eficiente. Trabajos como el de Gil et al. en 2016, demuestran que el cribado contingente es coste-efectivo, en comparación con la estrategia actual de CCPT con técnicas invasivas(111). La dificultad estriba en marcar los límites que definan los distintos dinteles de riesgo. La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

establecen el punto de corte para realizar el ADN-1c en un CCPT con un riesgo comprendido entre 1/50 a 1/250(22).

El cribado contingente sobre un grupo de riesgo determinado podría tener un coste neutral en comparación al CCPT seguido directamente de una técnica invasiva en el grupo de riesgo no solo a nivel económico, sino también en el ámbito emocional, debido a las complicaciones que puede conllevar la prueba invasiva, incluida la pérdida fetal.

El test de ADN-1c todavía es utilizado en menos del 25% de las mujeres en la mayoría de los países Europeos, siendo más aplicado en Italia, España, Austria, Países Bajos y Bélgica(112).



Figura 13. Test de ADN-1c como oferta prenatal en Europa. Rojo: no incluido en al oferta nacional. Amarillo: incluido para riesgo intermedio tras el cribado combinado. Verde: incluido para toda las gestantes. NIPT: test prenatal no invasivo.

En: *Gadsbøll K, Petersen OB, Gatinois V, Strange H, Jacobsson B, Wapner R, et al. Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: A graphical presentation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;99(6):722–30*



Figura 14. Cobertura financiera del test de ADN-1c en Europa. Rayas: dos posibles opciones de cobertura. Verde: financiado total o parcialmente por sistema Público; Azul: financiado de forma privada. NIPT: Test prenatal no invasivo.

En: *Gadsbøll K, Petersen OB, Gatinois V, Strange H, Jacobsson B, Wapner R, et al. Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: A graphical presentation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;99(6):722–30*

1.8 PROGRAMA DE CRIBADO EN LA COMUNIDAD DE CASTILLA Y LEÓN

Hasta 2017, el screening prenatal de aneuploidías en la Comunidad de Castilla y León se realizó mediante el screening combinado (PAPP-A, β HCG, TN y edad materna). El punto de corte para considerar como alto riesgo de cromosopatías la gestación era de 1/270. A las gestantes con un riesgo igual o mayor al mismo, se les ofertaban las técnicas invasivas para un diagnóstico de certeza; y aquellas que presentaban un riesgo menor a 1/270, pasaban a considerarse gestaciones de bajo riesgo para cromosopatías.

En 2018 se implementó el cribado contingente con el test de ADN-1c en la Comunidad. Entre 2018 y 2019, el punto de corte para considerar de alto riesgo la gestación era 1:100; por tanto, a pacientes con riesgo entre 1/1 y 1/100 se les ofertaba una técnica invasiva; riesgos entre 1/101 y 1/1000 eran considerados como riesgos intermedios, y fue a este intervalo de pacientes a las cuales se les ofertaba el test de ADN-1c; y en el caso de riesgos por debajo de 1/1000 la gestación continuaba como bajo riesgo de aneuploidías, sin precisar más estudios. Después de dos años del programa de implementación, el punto de corte para considerar una gestación como alto riesgo para aneuploidías se modificó a riesgos entre 1/1 y 1/50, quedando en 2020 el riesgo intermedio delimitado a gestaciones con resultados del CCPT entre 1/51 y 1/1000.

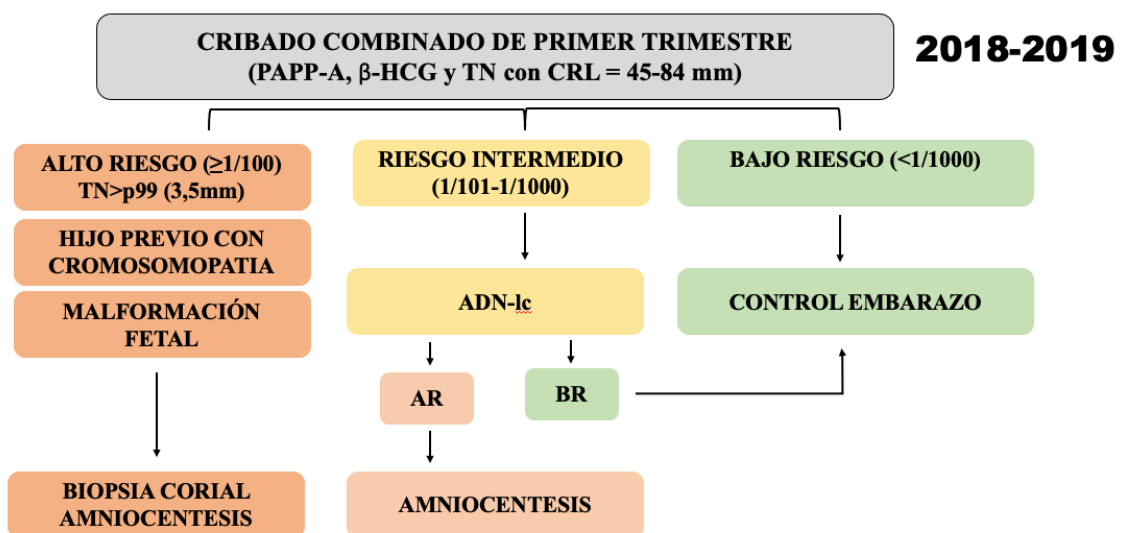


Figura 15. Cribado combinado de primer trimestre en el Hospital Clínico de Salamanca en el año 2018 y 2019.

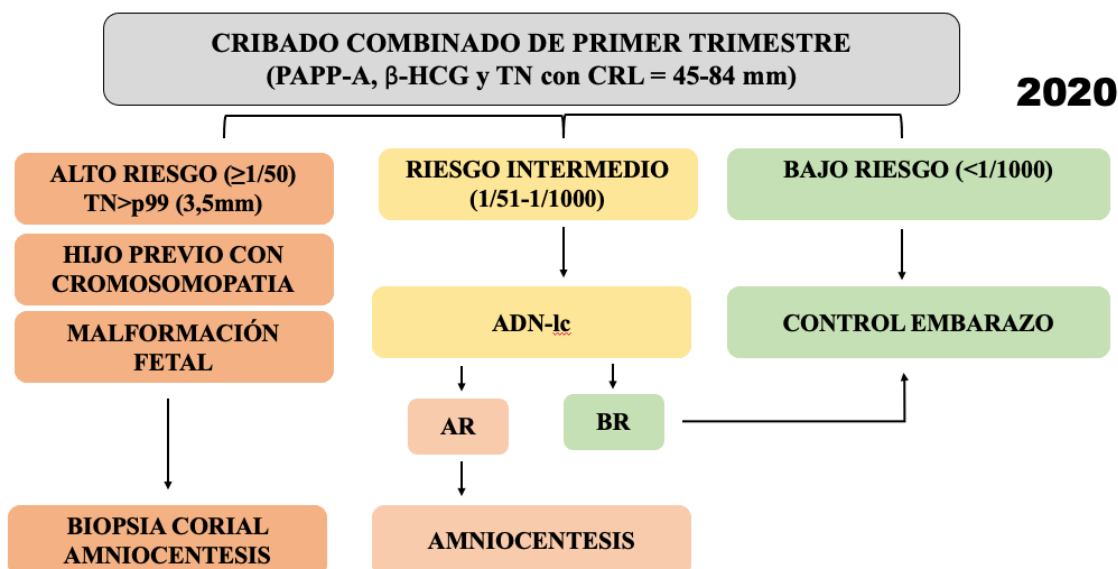


Figura 16. Cribado combinado de primer trimestre en el Hospital Clínico de Salamanca en el año 2020.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LAS PACIENTES: LA CONSULTA DE PRIMER TRIMESTRE

A nivel nacional, la estrategia de cribado universal para las trisomías 21, 18 y 13 consiste en el CCPT. Este cribado, aceptado nacionalmente, es el propuesto por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y se lleva a cabo en 2 pasos: extracción sanguínea en la semana 9-10 y valoración ecográfica en la semana 12-14.

En nuestro medio, la primera consulta de la gestación se realiza en los centros de Atención Primaria si es una gestación considerada de bajo riesgo o en nuestras consultas de Alto Riesgo Materno, en el caso de una gestación con patología materna subyacente o antecedentes obstétricos adversos. En esta primera consulta, se solicita la analítica de primer trimestre entre la semana 9-10 de forma rutinaria, en la que se incluyen los marcadores bioquímicos PAPP-A y β -hCG.

La consulta de Primer Trimestre de nuestro Centro, es en la que se lleva a cabo el CCPT. Al inicio de la misma, la paciente es informada del procedimiento, firmando los consentimientos informados para el estudio ecográfico y realización del CCPT.

En esta consulta se lleva a cabo un control ecográfico exhaustivo, que precisa un CRL de la gestación entre 45 y 84 mm: si cumple este criterio, los valores de la TN entran en el CCPT. Los datos correspondientes a la edad materna y otras características maternas y de la gestación son introducidos en el programa SsdwLab (SsdwLab6, SBP SOFT 2007 S.L., www.sbpsoftware.com); junto con los datos ecográficos del CRL y TN que presenta en ese momento la paciente. El programa informático informa del riesgo de T21 y T18 para esa gestación. En el caso de que se catalogue la gestación de bajo riesgo en el CCPT no se continúa el estudio, a excepción de que se encuentren hallazgos ecográficos que requieran un seguimiento específico.

Una vez obtenidos los resultados del CCPT por el programa informático, se informa a la paciente de las alternativas según el riesgo.

ESTRATEGIA DE CRIBADO EN LA CONSULTA

Si el resultado obtenido en el CCPT es de ‘riesgo intermedio’, se informa detalladamente a la paciente de la probabilidad de síndrome Down o T18 que presenta y se oferta la realización del test de ADN-1c. Se informa sobre la tasa de detección, el procedimiento, la extracción sanguínea que precisa, las alternativas según el resultado y se firman los consentimientos informados si desea la realización del mismo.

El resultado del test se aporta a la paciente en 2-3 semanas en las consultas de Alto Riesgo Materno, por vía telefónica. En el caso de que el resultado esté alterado o la FF<4%, se cita nuevamente a la paciente para explicar situación y con ello el procedimiento indicado, o para ofertar un nuevo test de ADN-1c. Si el resultado es de ‘bajo riesgo’, continúa su seguimiento en Atención Primaria.

2. HIPÓTESIS

La implantación del screening contingente en nuestra Comunidad Autónoma supuso un cambio importante en el abordaje del cribado de primer trimestre. Esto implicaba cambiar la indicación de prueba invasiva en riesgos mayores de 1:100-1:270 (donde antes de la implantación del screening contingente se habría indicado) por el test de ADN-Ic, una prueba que, aunque en aquel momento parecía tener una evidencia firme, no se había utilizado de forma habitual como estrategia de cribado en pacientes con riesgos considerados altos en ese momento. Por otro lado, aumentaba también la carga laboral al tener que solicitar pruebas adicionales en pacientes que previamente se habrían considerado con bajo riesgo (1:270-1:1000) y gestaciones sin malformaciones aparentes.

Tras tres años de experiencia con la utilización del programa de cribado contingente en la Comunidad de Castilla y León, decidimos valorar las modificaciones que había aportado éste respecto al anterior, comparándolo con los tres años previos a su implantación en las pacientes atendidas en el Área de Salud de Salamanca.

La hipótesis inicial de este trabajo es que, dado que el test de ADN-Ic es una técnica con una alta sensibilidad y especificidad, su utilización de forma conjunta con el cribado combinado de primer trimestre mejoraría el cribado prenatal de trisomías a nivel poblacional en los casos con riesgo intermedio, incrementando la capacidad diagnóstica del screening y disminuyendo el número de pruebas invasivas.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Analizar las diferencias entre el programa de cribado combinado de primer trimestre (años 2015-2017) y el cribado contingente mediante ADN-Ic tras su implantación en el Área de Salud de la provincia de Salamanca (años 2018-2020) en términos de capacidad de detección de trisomías y modificación del número de pruebas invasivas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Analizar las características de las pacientes gestantes antes y después de la implantación del TPNI como test contingente.
- Comparar la capacidad diagnóstica de los programas de cribado en dos periodos de tiempo, previo y tras la implantación del cribado contingente; en términos de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivo y negativo, para la detección de la trisomía 21.
- Analizar el número de pruebas invasivas realizadas en los casos de cribado de alto riesgo antes y después de la implantación del test de ADN-Ic como test contingente y las complicaciones asociadas.
- Analizar la adecuación de los valores aceptados como puntos de corte de riesgo en el programa actual, en la población de estudio.
- Analizar los resultados no concluyentes o no informativos del test, sus posibles causas y la forma de disminuirlos.
- Valorar la posibilidad de implementar un cribado universal con el Test Prenatal No Invasivo que pudiera ser costo-efectivo en nuestro medio.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio de tipo longitudinal, observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico. En este trabajo se comparan dos periodos de tres años cada uno correspondientes a 2015-2017 y 2018-2020. El primero de ellos corresponde al periodo previo a la implantación del screening contingente mediante la detección de ADN fetal libre circulante, siendo a partir de 2018 cuando comenzó a realizarse el mismo en Salamanca, Castilla y León.

4.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

La población a estudio son las pacientes con gestaciones únicas que han realizado los controles gestacionales en el Hospital Universitario de Salamanca. En la cartera de servicios se incluye el cribado combinado de primer trimestre como screening universal. El CCPT incluye un control ecográfico entre las 12 y las 13+6 semanas de embarazo, la realización de una analítica de sangre para la determinación de PAPP-A y β -hCG entre la semana 9 y 11, así como la valoración de factores clínicos como la edad o el peso maternos, entre otros. Se incluyen 9903 pacientes a las que se les realizó el CCPT entre los años 2015 y 2020.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con gestaciones únicas que, tras la información pertinente, hayan firmado el consentimiento informado para el cribado de cromosopatías de primer trimestre y que éste se llevase a cabo.
- Embarazos sin hallazgos ecográficos de malformaciones ni TN>p99 en primer trimestre.

Durante el control del embarazo, a todas las pacientes se les ofreció asesoramiento previo a la realización del screening para responder todas sus dudas, fueron informadas de las características y limitaciones de cada prueba y firmaron los consentimientos informados previamente a la realización de cada test.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Gestantes que revocaron el consentimiento informado de cribado combinado de primer trimestre.
- Gestantes que acudieron para el primer control gestacional después de la semana 14 (captación tardía), a las cuales se les realizó el cribado de segundo trimestre.
- Gestaciones múltiples.
- Gestaciones con malformaciones evidentes en primer trimestre, aumento de la TN>p99 o la presencia de otros marcadores que fueran indicación de prueba invasiva directamente, independientemente del riesgo del cribado.

4.4 RECLUTAMIENTO DE LAS PACIENTES

SCREENING COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE

El Screening combinado se realizó a todas las pacientes mediante la valoración conjunta de la edad materna, la translucencia nuchal y la determinación de la PAPP-A y β -hCG libre (Cobas e801, Roche). No se valoraron otros marcadores ecográficos de segunda línea como el hueso nasal, el ductus venoso o la regurgitación tricuspídea.

SCREENING CONTINGENTE

El screening contingente mediante ADN-1c se realizó, durante los años 2018-2020 en aquellos casos en los que se hubiera obtenido un riesgo intermedio en el CCPT, lo que correspondería a riesgos 1/100-1/1000 en los años 2018-2019 o riesgos de 1/50-1/1000 en el año 2020. Las pacientes fueron informadas del motivo de la solicitud de la prueba, así como de las características y capacidad de detección del test. Todas ellas firmaron dos copias del consentimiento informado: una de las copias se envió a su historia clínica mientras que la otra se le entregó a la paciente.

4.5 CARACTERÍSTICAS DEL TEST DE ADN-LC

El test utilizado para la detección del ADN-1c fue el VeriSeq™ NIPT (Illumina Inc., USA). En el momento en el que se comenzó a utilizar el programa contingente de cribado en 2018, la fracción fetal mínima necesaria para ser informativa era del 4%. Posteriormente, la nueva introducción tecnológica del laboratorio (VeriSeq™ NIPT Solution v2) permitió considerar una fracción fetal como informativa si era superior al 2,8%.

4.6 RECOGIDA DE DATOS

Los datos se han obtenido del programa para el screening de cromosomopatías utilizado en nuestro hospital (SsdwLab6, SBP SOFT 2007 S.L., www.sbpsoftware.com), así como de bases propias para el control de los resultados genéticos en las que se recogen, entre otros datos, el número y motivo de las técnicas invasivas indicadas en nuestro Centro, el número e indicación de los cribados contingentes mediante ADN-1c y la presencia de malformaciones fetales. Estas bases de datos se han llevado a cabo en las consultas de Diagnóstico Prenatal y en la consulta de Genética.

4.7 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS v. 24. Para realizar las comparaciones entre variables cualitativas se utilizó el test Chi-cuadrado (χ^2) y para las comparaciones entre variables cuantitativas, se utilizó la prueba t-Student. Se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas si el nivel de p era inferior a 0.05.

Para evaluar las características de las pruebas diagnósticas se utilizó la calculadora online y gratuita MedCalc (https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php).

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Durante los 6 años revisados se han evaluado un total de 9903 gestaciones únicas en el primer trimestre de embarazo. Anualmente se han valorado más de 1600 pacientes, a excepción del último año, en el cual se realizó el screening combinado de primer trimestre a 1379 gestantes.

Tabla 6. Número de gestantes que realizaron el cribado combinado del primer trimestre por año.

Año	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
Nº gestaciones	1713	1758	1694	1723	1636	1379	9903

En la tabla 7 se muestran las características generales de la población de estudio. Tras el análisis de los parámetros examinados en la población, no se han encontrado diferencias significativas en los mismos entre los dos periodos de estudio (2015-2017 y 2018-2020).

Tabla 7. Características generales de la población. EG, edad gestacional; CRL, longitud cráneo-caudal; TN, translucencia nucal; FIV, fecundación in vitro; DE, desviación estándar.

VARIABLES CUANTITATIVAS						
VARIABLE	Antes del ADN-1c (n=5165)			Después del ADN-1c (n=4738)		
	MEDIA	MEDIANA	DE	MEDIA	MEDIANA	DE
Edad (años)	33.03	33.7	5.4	32.9	33.7	5.6
Peso (Kg)	65.09	63	12.6	66.45	60.5	12.04
Edad gestacional al screening (semanas)	11.8	12	1.06	12.04	12	0.66
CRL (mm)	60.9	60.5	7.7	60.5	60	7.3
TN (mm)	1.4	1.4	0.39	1.28	1.2	0.38
VARIABLES CUALITATIVAS						
VARIABLE	CATEGORÍA	Antes del ADN-1c (n=5160)		Después del ADN-1c (n=4712)		
		N	%	N	%	
Hábito tabáquico	No fumadora	4390	85	4007	85	
	Fumadora	770	15	705	15	
Etnia	Antes del ADN-1c (n=4602)		Después del ADN-1c (n=4469)			
	Caucásica	4420	96	4297	96.1	
	Afro-Caribeña	49	1.1	47	1.1	
	Asiática	27	0.6	15	0.3	
	Otras	106	2.3	110	2.5	
Embarazo	Antes del ADN-1c (n=5022)		Después del ADN-1c (n=4660)			
	Espontáneo	4685	93.3	4336	93	
	FIV Inseminación artificial	277 60	5.5 1.2	266 58	5.7 1.3	

Edad materna

La edad media de las pacientes fue de 33 años, que es mayor que la media nacional según el Instituto Nacional de Estadística, ya que esta se estima en 32 años (Figura 17).

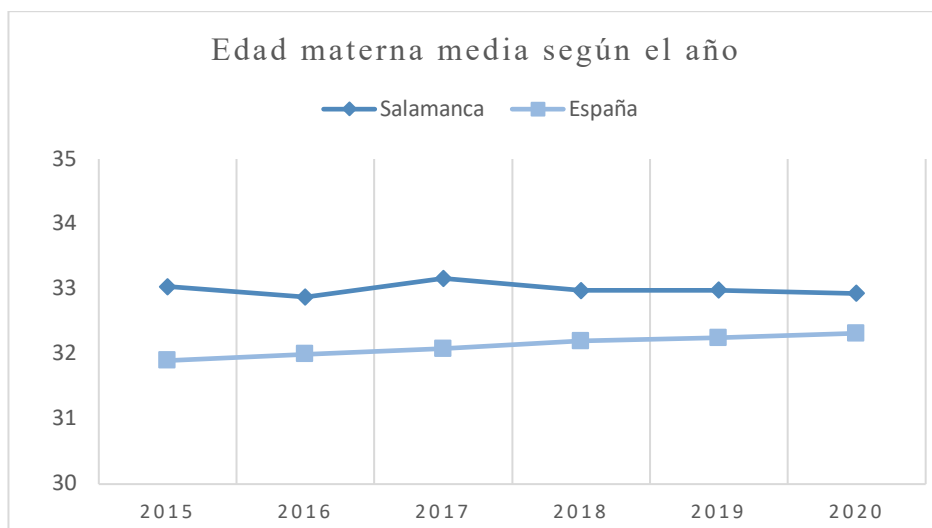


Figura 17. Edad de la paciente gestante entre el 2015 y 2020 en Salamanca y en España.

Peso materno

El peso medio de las gestantes fue de 65 kg, pudiendo identificar un aumento de hasta 2 kg en la media de nuestra población en los últimos años (Figura 18).

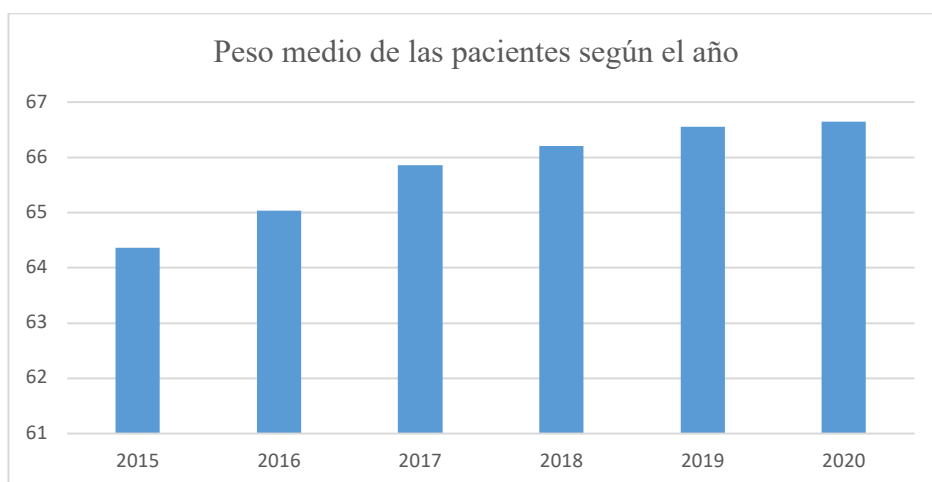


Figura 18. Peso medio (Kg) de las pacientes según el año.

Hábito tabáquico

La gran mayoría de las pacientes fueron no fumadoras (85%). La relación de pacientes fumadoras/no fumadoras se mantuvo constante a lo largo de los 6 años de estudio (Figura 19).

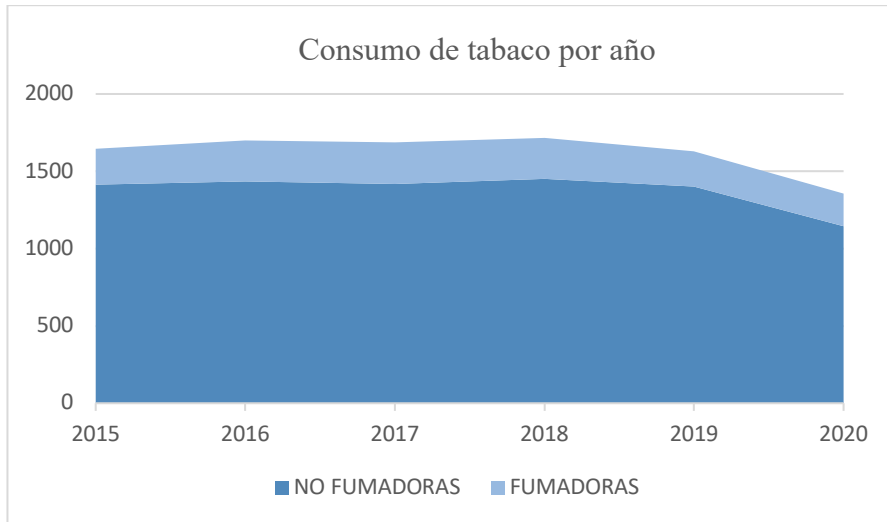


Figura 19. Relación de pacientes fumadoras/no fumadoras por año

Tipo de embarazo

La gestación fue espontánea en más del 90% de los casos.

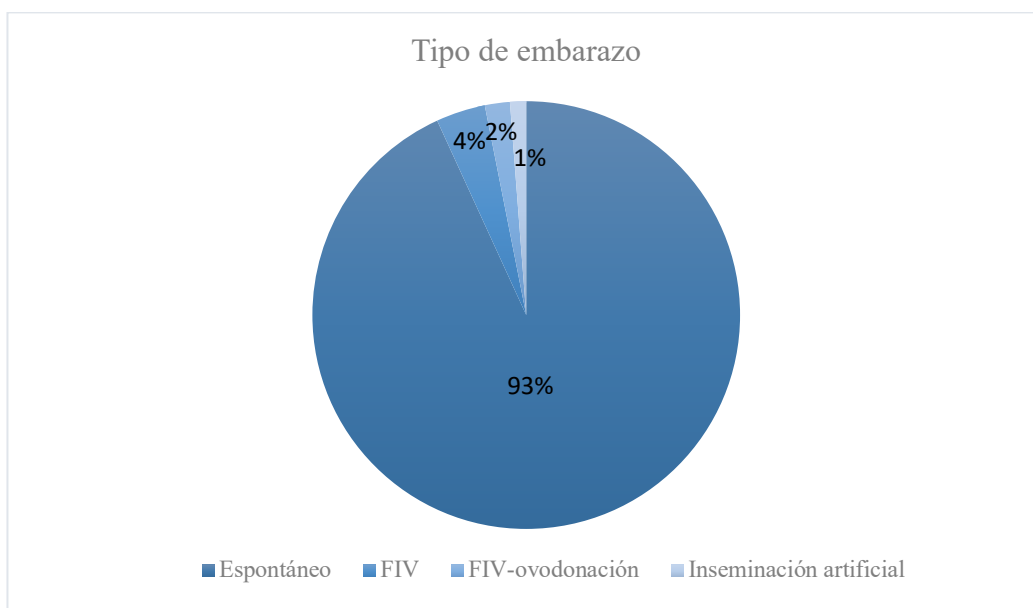


Figura 20. Tipo de embarazo entre los años 2015 y 2020 en Salamanca.

Si analizamos únicamente los embarazos obtenidos por técnicas de reproducción asistida, llama la atención el mayor número de técnicas FIV tanto con óvulos propios como de donante frente al menor número de embarazos conseguidos mediante inseminación artificial. Este dato es concordante con la edad materna, mayor en nuestro estudio respecto a la media nacional.

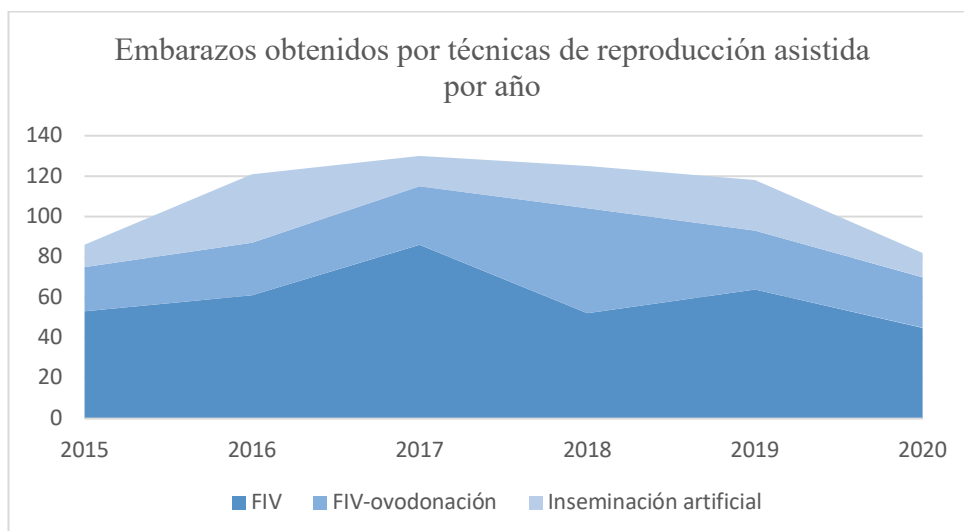


Figura 21. Embarazos obtenidos por técnicas de reproducción asistida en Salamanca por año.

Origen étnico

Teniendo en cuenta que la población analizada pertenece a un área concreta de la zona central de España (Salamanca), la población del estudio es mayoritariamente de raza blanca.

Edad gestacional, CRL y TN

La media de la edad gestacional en el momento del screening fueron 11.9 semanas, con un CRL medio de 60.7 y una TN de 1.3 mm de media.

5.2 PARÁMETROS DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Los valores correspondientes a la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+, LR- y precisión del test para una tasa de falsos positivos del 5% se han calculado tanto para el CCPT como para el test de ADN-*lc* para la detección de la trisomía 21, valorándolo en los diferentes escenarios en función de los puntos de corte. Para el cálculo de los parámetros del test en el cribado combinado se utilizó la población global a lo largo de los 6 años incluidos en el estudio (n=9903). Para la valoración de los parámetros del test de ADN-*lc*, se utilizó la población de los 3 años de implantación del screening contingente. La prevalencia estimada para la T21 fue del 0,5%.

Al ajustar el punto de corte a 1/50, cambio que tuvo lugar en 2020, se incrementa el LR+ y el VPP del CCPT, sin modificar el resto de parámetros respecto al punto de corte de 1/100 que se venía utilizando los años previos. También los parámetros del test de ADN-*lc* mejoran al modificar el punto de corte del intervalo de su indicación a 50-1000, permitiendo clasificar de forma más precisa los casos positivos y negativos. Esto se traduce en una disminución de las pruebas invasivas, sin disminuir la eficacia diagnóstica.

Tabla 8. Parámetros de las pruebas diagnósticas. LR +, likelihood ratio positivo; LR-, likelihood ratio negative; VPP, valor predictive positive; VPN, valor predictive negativo; CCPT, cribado combinado de primer trimestre; ADN-*lc*, ADN libre circulante fetal.

Test	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	LR +	LR-	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)
Screening combinado (N=9903)	1:1000	100	97.5	39.3	0	16.5	100	97.4
	1:270	90.9	97.4	35.3	0.1	15.1	99.9	97.4
	1:100	81.8	98.9	79.9	$\frac{0.1}{8}$	28.7	99.9	98.8
	1:50	81.8	99.5	158	$\frac{0.1}{8}$	44.3	99.9	99.4
ADN- <i>lc</i> (N=4738)	100-1000	100	99.5	208	0	51.2	100	99.5
	50-1000	100	99.6	220	0	52.5	100	99.5

5.3 MODIFICACIÓN EN EL NÚMERO DE PRUEBAS INVASIVAS

Durante los años 2015-2017, el punto de corte para considerar el cribado combinado de alto riesgo fue de 1/270, obteniendo 163 cribados combinados de alto riesgo, mientras que en el periodo de 2018-2020, una vez implementado el cribado contingente, el punto de corte para las gestaciones de alto riesgo se modificó de 1/100 a 1/50, descendiendo así el número de cribados combinados de alto riesgo a 53 casos.

Durante el 2015-2017, 34 pacientes realizaron el test de ADN-*lc* de forma privada. Se llevaron a cabo un total de 124 pruebas invasivas, con 18 casos de T21 reportados. 39 pacientes rechazaron más estudios, todas ellas tuvieron recién nacidos sanos.

Durante el periodo de 2018-2020, se obtuvieron 424 gestaciones con riesgos intermedios (punto de corte 1/100-1/1000 durante 2018 y 2019; y 1/50-1/1000 durante 2020), las cuales fueron estudiadas mediante el test de ADN-*lc* incluido por la Junta de Castilla y León como parte del cribado contingente de primer trimestre. 5 fueron reportados como alto riesgo en T21, realizando en estos casos técnicas diagnósticas invasivas con resultados positivos en cuatro de ellas. En total se realizaron 57 técnicas invasivas durante los años 2018-2020, con el diagnóstico de 15 casos de T21. Otras anomalías del cariotipo fueron diagnosticadas de forma incidental, descritas en la Tabla 13. En todos los casos detectados prenatalmente de T21, la paciente decidió la interrupción voluntaria de la gestación.

Tabla 9. Datos de programa de cribado. CCPT, cribado combinado de primer trimestre; ADN-*lc*, ADN libre circulante fetal; JCYL, Junta de Castilla y León; TI, técnicas invasivas.

Año	CCPT alto riesgo	ADN- <i>lc</i> privado		ADN- <i>lc</i> JCYL		Rechazo de test adicional	TI total	Trisomía 21
		Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo			
2015	45	3	1	*	*	10	35	5
2016	60	8	1	*	*	9	51	10
2017	58	21	0	*	*	20	38	3
2015-2017	163	32	2	*	*	39	124	18
2018	25	*	*	140	3	0	28	7
2019	20	*	*	147	2	0	21	5
2020	8	*	*	132	0	1	8	3
2018-2020	53	*	*	419	5	1	57	15
Total	216	32	2	419	5	40	182	33

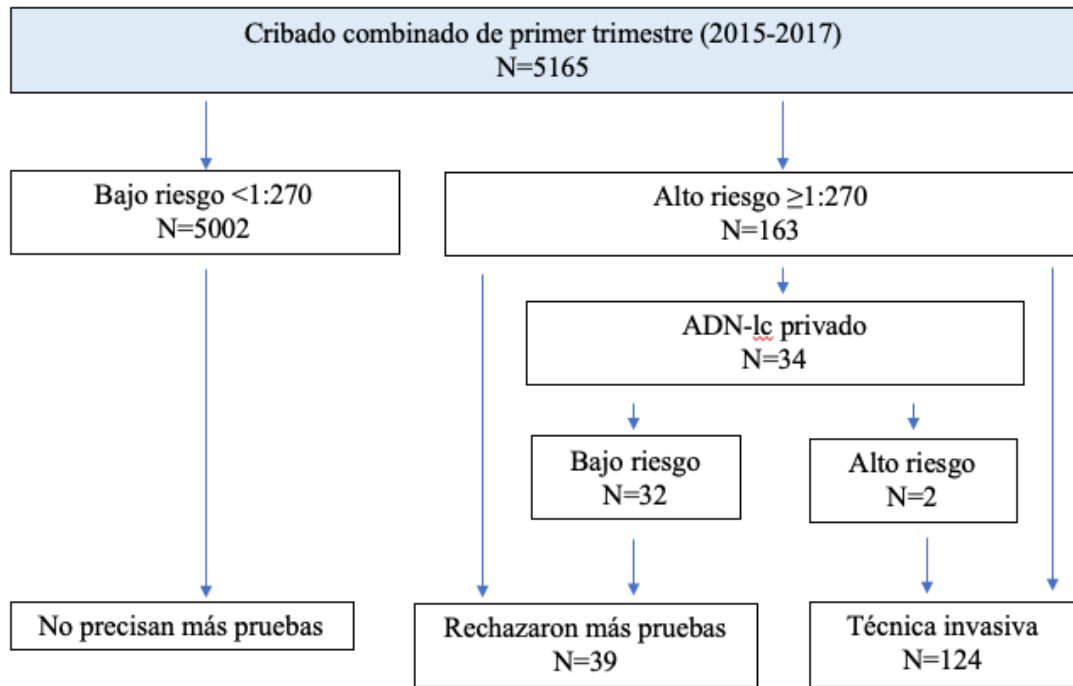


Figura 22. Diagrama de flujo de los diferentes escenarios basado en los riesgos obtenidos en el cribado combinado de primer trimestre previo al screening contingente.

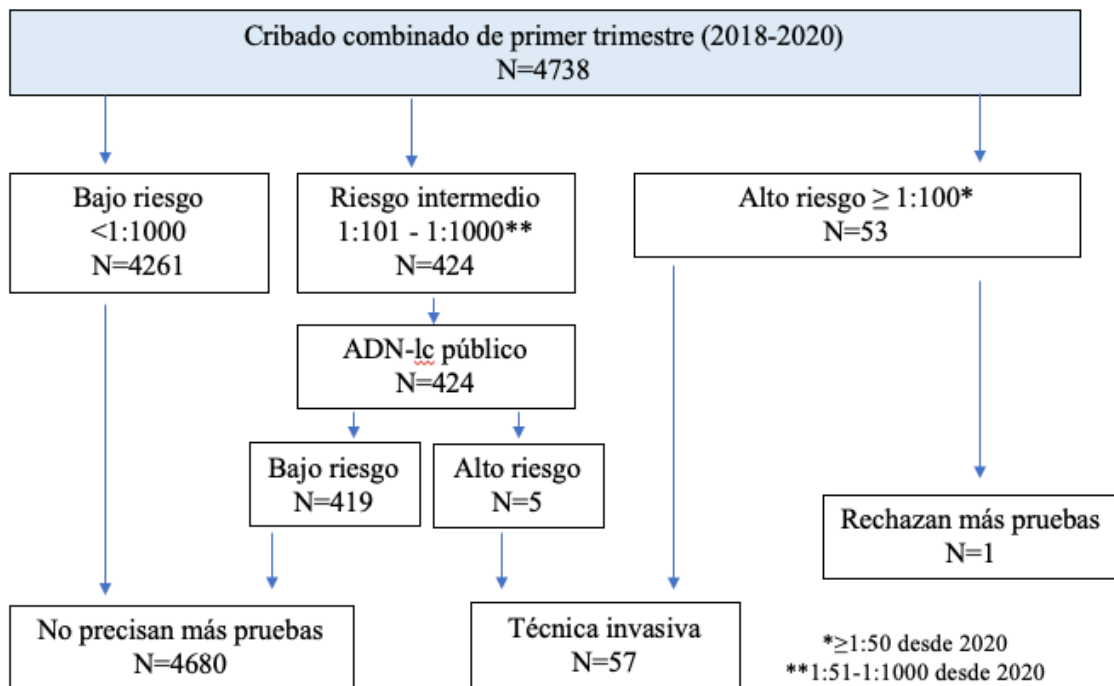


Figura 23. Diagrama de flujo de los diferentes escenarios basado en los riesgos obtenidos en el cribado combinado de primer trimestre tras la implantación del screening contingente.

Año 2015

En el año 2015 de las gestaciones consideradas de alto riesgo en el CCPT, que fueron 45, 4 pacientes se realizaron el test de ADN-1c de forma privada, de los cuales uno confirmó el alto riesgo y se realizó una amniocentesis, con un resultado diagnóstico de T21. Las otras tres pacientes tuvieron resultados de bajo riesgo, rechazando así la prueba invasiva, al igual que otras 7 pacientes con un resultado del cribado combinado de alto riesgo; todas ellas obtuvieron recién nacidos sanos. De las 35 pruebas invasivas que se realizaron en 2015, 5 tuvieron un resultado positivo para T21. De forma incidental, por el screening positivo, se diagnosticaron 2 casos de inv (9)(p11q13) y una trisomía X (Tabla 13).

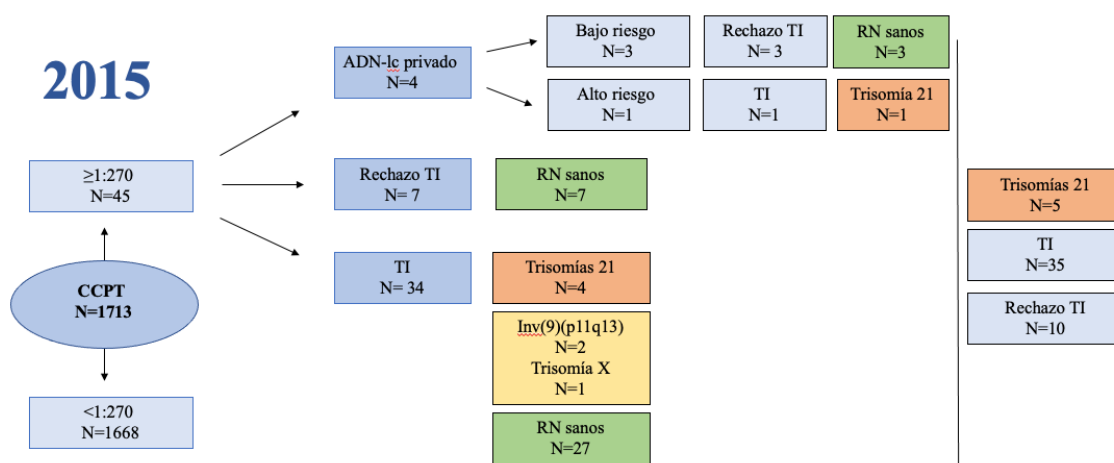


Figura 24. Representación gráfica de los resultados del cribado de primer trimestre durante 2015.

Año 2016

En el año 2016 hubo un total de 60 cribados positivos de alto riesgo. De todos ellos, hubo 9 gestantes que solicitaron el test de ADN-1c de forma privada, uno de ellos con un resultado tras el CCPT de 1/747 (a petición de la gestante de forma privada), que fue el test de ADN-1c que obtuvo un resultado de alto riesgo para T21 que se confirmó tras la TI. En 8 de ellos se obtuvo un resultado de bajo riesgo, rechazando por tanto la prueba invasiva. Otra paciente, rechazó la prueba diagnóstica sin realizar ningún otro test, obteniendo un recién nacido sano. En total durante este año, se realizaron 51 pruebas

invasivas, con el diagnóstico final de 10 casos de T21. De forma incidental, se diagnosticaron también una traslocación Robertsoniana y otro caso de inv(9)(p11q13) (Tabla 13).

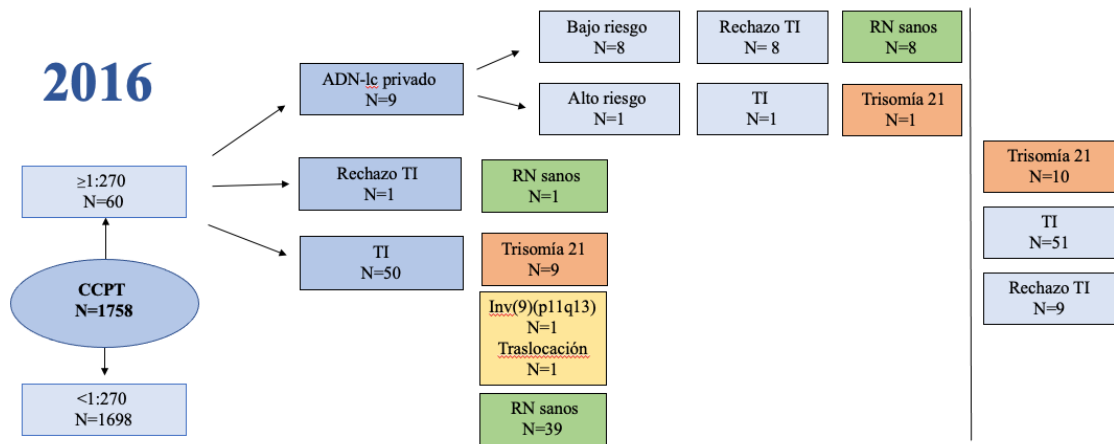


Figura 25. Representación gráfica de los resultados del cribado de primer trimestre durante 2016.

Año 2017

A lo largo de 2017 hubo 58 screening positivos de alto riesgo. El test de ADN-ic era ya una prueba ofertada de forma habitual por múltiples laboratorios de gestión privada, y en nuestra población 21 pacientes decidieron optar por esta opción. En todos los casos el resultado fue informado como bajo riesgo, y declinaron la prueba invasiva, a excepción de una gestante que decidió someterse a la misma a pesar del resultado de bajo riesgo de forma privada.

En total, se llevaron a cabo 38 pruebas invasivas, de las cuales, sólo 3 resultaron positivas para la T21. De forma casual, se diagnosticaron dos gestaciones patológicas, una de ellas correspondiente a un caso de Prader Will y Síndrome de Angelman, y un Síndrome de Klinefelter, ambas en pacientes con CCPT de alto riesgo (Tabla 13).

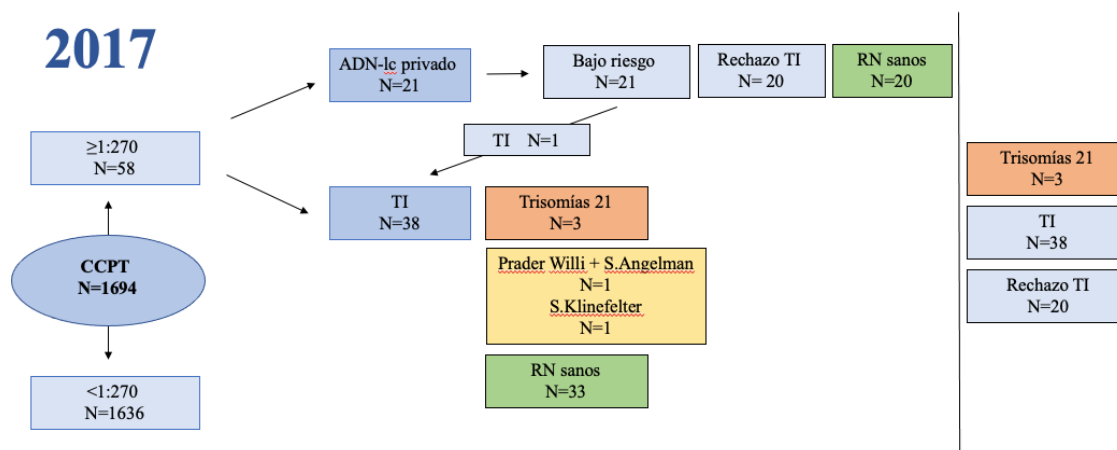


Figura 26. Representación gráfica de los resultados del cribado de primer trimestre durante 2017.

Año 2018

2018 fue el primer año en el que se puso en marcha el cribado contingente de primer trimestre. De las 1723 pacientes que llevaron a cabo el CCPT, 25 obtuvieron un resultado mayor a 1/100, considerándose de alto riesgo para cromosopatías. Durante este año ninguna paciente rechazó la realización de una técnica invasiva de confirmación. En total, se realizó el diagnóstico de 5 trisomías 21 en este grupo de pacientes.

145 gestantes presentaron riesgo intermedios, entre 1/100 y 1/1000 en el CCPT durante 2018. De las pacientes que aceptaron llevar a cabo el test de ADN-Ic, 3 obtuvieron un alto riesgo para cromosopatía, que fueron confirmados tras la amniocentesis, 2 T21 y un Síndrome de Turner.

De las 145 gestantes del grupo intermedio, hay dos pacientes que no continúan el estudio con el test de ADN-Ic. La primera de ellas, que contaba con las siguientes características: 43 años de edad, un riesgo de 1/341 para T21 y antecedente en la gestación previa de una aneuploidía (46XY,dup/5)(p15.1p12),del(5)(p15.3p15.1), se indicó realizar una amniocentesis directamente debido a los antecedentes personales. Presentó como complicación de la técnica un oligoamnios total, que dada la progresión y el mal pronóstico fetal, la paciente optó por la interrupción legal del embarazo. Esta paciente no ha sido plasmada en el total del seguimiento de nuestros casos. Otro de los cribados intermedios, no prosiguió con el estudio debido a que se interrumpió la gestación de forma espontánea.

En total en 2018 tuvieron lugar 28 pruebas invasivas y se diagnosticaron 7 casos de T21, 5 de los cuales tuvieron screening combinados con riesgos mayores a 1/100, y dos con resultados positivos del test de ADN-1c en pacientes con riesgos iniciales en el CCPT de 1/385 y 1/823. El test de ADN-1c también obtuvo un resultado positivo en el caso de Síndrome de Turner, que inicialmente presentó un riesgo de CCPT de 1/741.

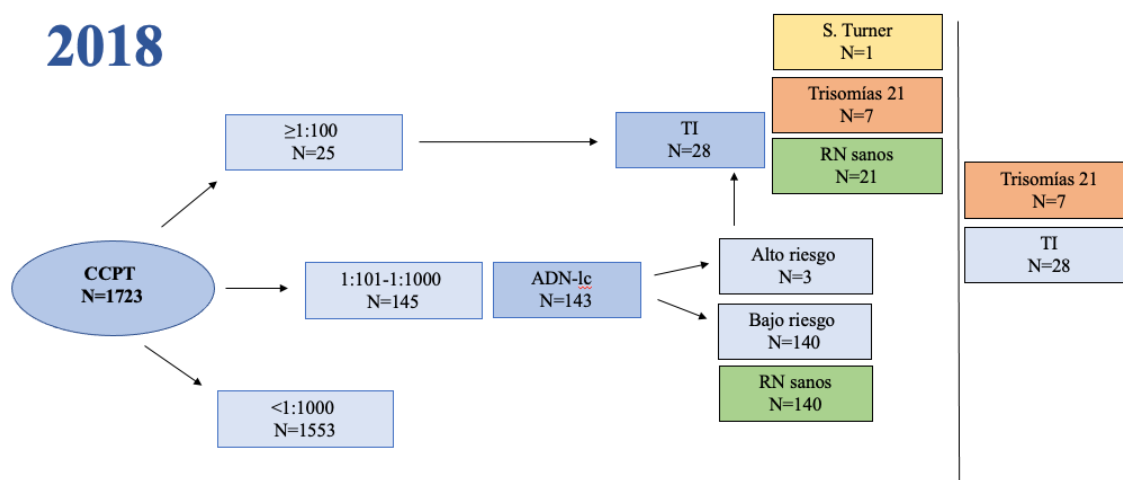


Figura 27. Representación gráfica de los resultados del cribado de primer trimestre durante 2018.

Año 2019

En 2019 hubo 20 pacientes con un cribado combinado positivo de alto riesgo, en las cuales se confirmaron 4 casos de T21 tras las pruebas diagnósticas, el caso restante de T21 diagnosticado durante este año presentó un riesgo inicial de CCPT intermedio, siendo posteriormente positivo en el test de ADN-1c. El grupo de pacientes con un riesgo entre 1/100-1/1000 englobó a 146 gestantes en total.

En total, se realizaron 149 test de ADN-1c en el 2019, incluyendo a algunas pacientes con resultados de alto riesgo, que optaron por esta alternativa. En global durante este año, se realizaron 21 técnicas invasivas, diagnosticándose 5 casos de trisomía 21.

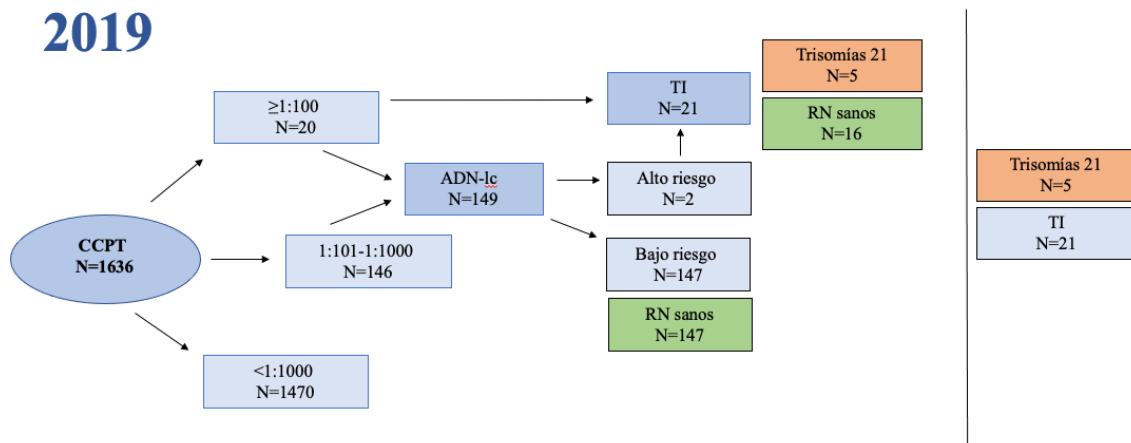


Figura 28. Representación gráfica de los resultados del cribado de primer trimestre durante 2019.

Año 2020

En 2020, con la nueva modificación del punto de corte como gestación de alto riesgo a $\geq 1/50$, los casos con cribado positivo se redujeron a 8. Se realizó el test de ADN-Ic a 132 mujeres dentro del programa de cribado contingente. Todos los test de ADN-Ic realizados durante este año tuvieron un resultado de bajo riesgo. En una de ellas, se indicó directamente una prueba invasiva por otras causas. En total se llevaron a cabo 8 pruebas invasivas, con un diagnóstico de T21 en 2 de ellas. Una de las pacientes con cribado de alto riesgo rechazó pruebas adicionales (ni test de ADN-Ic ni prueba invasiva), a pesar del consejo médico, obteniendo una hija con trisomía 21.

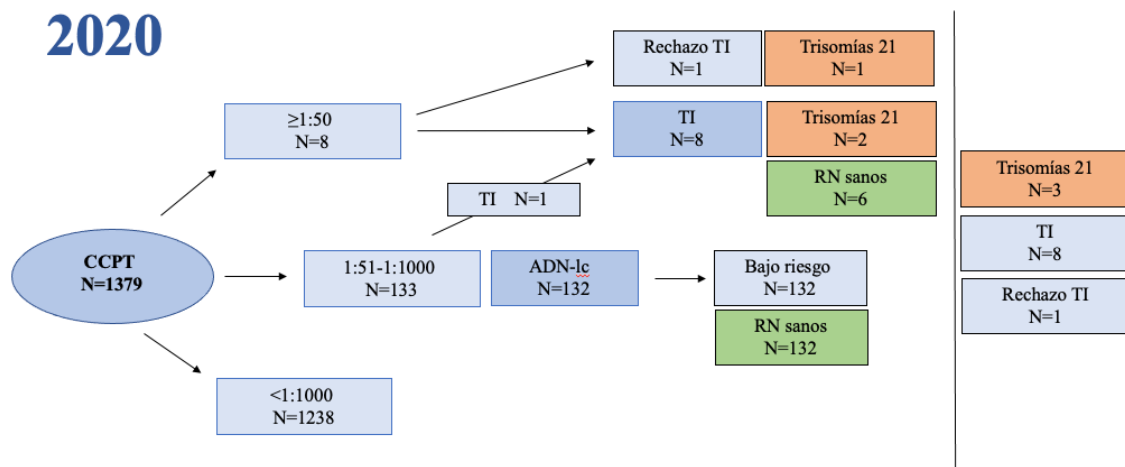


Figura 29. Representación gráfica de los resultados del cribado de primer trimestre durante 2020.

Evolución del número de pruebas invasivas tras la implantación del cribado contingente

No ha existido en nuestro centro ningún caso de falso negativo en estos 6 años de estudio. Tras la implantación del cribado contingente, el número de pruebas invasivas por CCPT positivo se ha reducido en un 68%. La diferencia entre el número de pruebas inicial y final fue estadísticamente significativo ($p < 0.005$).

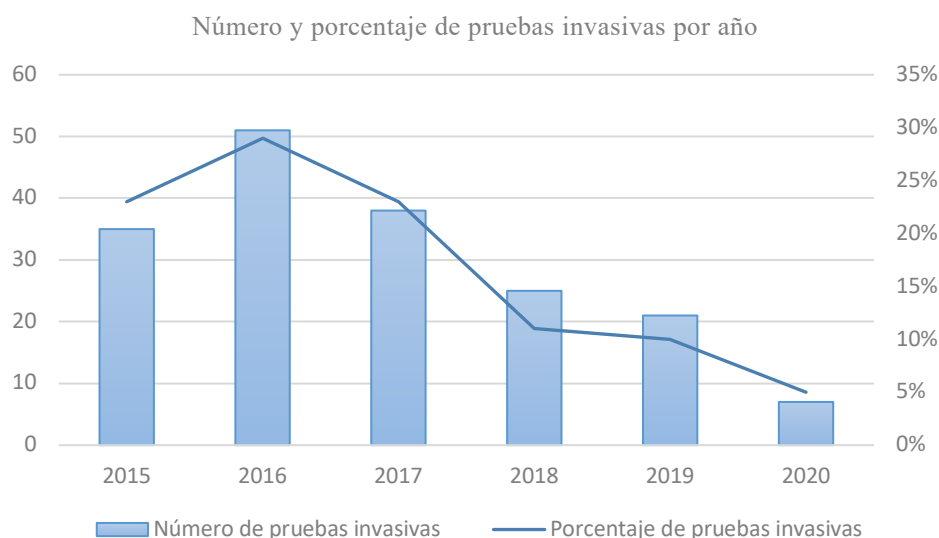


Figura 30. Número y porcentaje de pruebas invasivas realizadas durante los años 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 y 2020.

5.4 ESTIMACIÓN DEL PUNTO DE CORTE MÁS EFICAZ

Con los datos del cribado combinado de primer trimestre de nuestra muestra ($N=9903$), se ha realizado una estimación del número de pacientes a las que sería necesario realizar el cribado contingente en función del límite de riesgo establecido, considerando el límite superior de riesgo 1/50, tal y como está establecido en el protocolo actual. Al cálculo inicial se ha sumado el 3% estimado de test que sería necesario repetir por baja fracción fetal o por fallo del test. De esta forma, el porcentaje de pacientes a las

que sería necesario realizar un cribado contingente con ADN-Ic con el punto de corte instaurado en 1/1000 es un 9%.

Tabla 10. Número total y porcentaje de pacientes a las que sería necesario realizar un cribado contingente con ADN-Ic en función del punto de corte de riesgo

Año	Riesgo*											
	1/3500	1/3000	1/2500	1/2000	1/1500	1/1000	1/500	1/400	1/300	1/270	1/200	1/100
2015	274	245	213	166	130	91	39	29	26	23	21	8
2016	394	345	293	238	179	121	58	51	42	36	27	14
2017	408	373	331	289	231	166	87	65	48	41	23	5
2018	386	345	311	262	211	158	77	64	52	46	33	12
2019	396	359	309	265	202	156	75	65	44	40	18	10
2020	338	300	262	227	186	135	57	39	23	27	16	11
Total	2196	1967	1719	1447	1139	827	393	313	235	213	138	60
Porcentaje	22%	20%	17%	15%	12%	8%	4%	3%	2%	2%	1%	1%
Total + 3% (por baja FF o fallo del test)	2262	2026	1771	1490	1173	852	405	322	242	219	142	62
Porcentaje	23%	20%	18%	15%	12%	9%	4%	3%	2%	2%	1%	1%

* El punto superior de corte de riesgo se ha establecido en 1/50 para todos los casos. Por tanto, los puntos de corte de riesgo hacen referencia al límite inferior respecto a 1/50 en todos los casos.

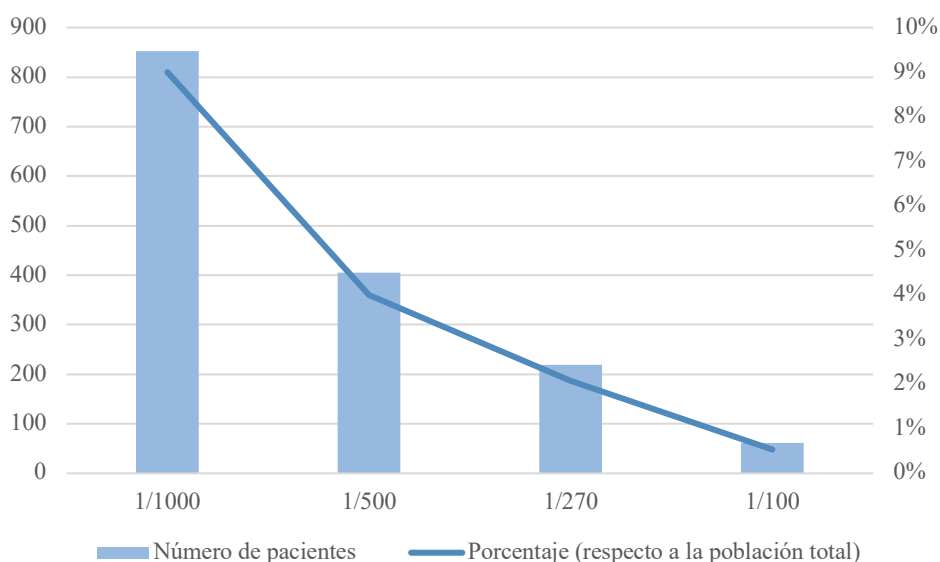


Figura 31. Número y porcentaje de pacientes a las que habría que realizar el cribado contingente según el punto de corte.

Para establecer el punto de corte más eficaz que identifique el límite de riesgo en el programa de cribado contingente, se han valorado los puntos de corte del cribado de las gestaciones con T21 confirmadas en el cariotipo (n=33) durante el período de los 6 años del estudio. No se han establecido puntos de corte para otras trisomías, ya que sólo se han incluido gestaciones en las que no existen malformaciones asociadas ni $TN > p99$. Con estas características sólo existió un caso de T18 (con un riesgo 1:86 en el cribado combinado) y ninguno de T13.

El punto de corte más eficaz en la población del estudio fue 1:1000, ya que permitió diagnosticar el 100% de las T21.

Tabla 11. Distribución de riesgo de CCPT en 9903 pacientes con gestaciones únicas atendidas en el Hospital clínico de Salamanca acorde a los resultados de T21.

Punto de corte de riesgo	Trisomía 21 (n=33) (%)
>1:10	19 (57.6)
>1:20	21 (63.6)
>1:50	27 (81.8)
>1:100	27 (81.8)
>1:500	31 (93.9)
>1:1000	33 (100)

5.5 RESULTADOS NO CONCLUYENTES DEL TEST DE ADN-1c

Durante los tres años en los que se ha llevado a cabo el programa contingente de cribado de primer trimestre, al realizar el test de ADN-1c se han obtenido fracciones fetales bajas, no informativas, en 13 casos (3%). En 12 de ellos, el test se repitió a los 15 días de la extracción inicial, obteniendo resultados informativos en todos ellos (92%) observándose un incremento en la fracción fetal mayor al 50% inicial de media. En el

caso restante, la paciente, con un IMC de 45, rechazó repetir la prueba solicitando la amniocentesis, cuyo resultado fue normal.

11 de las 13 pacientes con baja fracción fetal en el test inicial tenían sobrepeso (IMC medio = 31,7%). El porcentaje global de cribados contingentes con ADN-1c no informativos por baja fracción fetal inicial fue del 3%, disminuyendo a 0,2% tras la segunda extracción.

Tabla 12. Pacientes con baja fracción fetal que se sometieron a un nuevo test de ADN-1c o a una técnica invasiva. IMC, índice de masa corporal; FF, fracción fetal; DE, desviación estándar; Min, mínimo; Max, máximo.

Paciente #	FF inicial (%)	FF final (%)	Peso (Kg)	IMC	
1	2	4,3	80	29,6	
2	<1	13,2	51	18,9	
3	1	4	81	30,0	
4	1	5,1	113	41,9	
5	3	5,3	77	28,5	
6	1	6	43	15,9	
7	3	6,4	88	32,6	
8	2	3,5	91	33,7	
9	1	6,2	85	31,5	
10	<1	3,7	90	33,3	
11	3	3,6	94	34,8	
12	2	3,8	98	36,3	
13	<1	Rechazado	123	45,6	
Variable	Media	Mediana	DE	Min.	Max.
Peso	85.7	88	21	43	123
IMC	31.7	32.6	8	15.9	45.6
FF inicial	1.9	2	0.88	1	3
FF final	5.4	4.7	2.67	3.5	13.2

5.6 DIAGNÓSTICO INCIDENTAL DE OTRAS CROMOSOMOPATÍAS

En la tabla 13, se recogen además de la trisomía 21, otras aneuploidías que fueron diagnosticadas de forma incidental en el estudio del cariotipo.

Tabla 13. Riesgo estimado en el cribado combinado y correlación con el cariotipo encontrado mediante pruebas invasivas.

Año	Riesgo T21	Riesgo T18/T13	Cariotipo
2015	72	2524	46,XX, inv(9)(p11q13)
	189	338203	46XX inv (9)(p11q13)
	126	4683	Trisomía X 47XXX
	2	123	Trisomía 21
	19	549371	Trisomía 21
	21	6102	Trisomía 21
	30	11986	Trisomía 21
	Alto riesgo en AND-1c privado, no en screening combinado		
2016	46	749727	46XX inv (9)(p11q13)
	36	155999	Traslocation Robertsoniana 13;14,45,XX,der(13;14)(q10;q10)
	3724	86	Trisomía 18
	1	10	Trisomía 21
	1	20	Trisomía 21
	1	23	Trisomía 21
	2	121	Trisomía 21
	2	125	Trisomía 21
	2	143	Trisomía 21
	5	2541	Trisomía 21
	23	41969	Trisomía 21
	180	194708	Trisomía 21
	747	6701561	Trisomía 21
2017	14	26	Prader Willi y Síndrome Angelman
	19	7551	Síndrome Klinefelter 47XXY
	1	2528	Trisomía 21
	28	15394	Trisomía 21
	185	947246	Trisomía 21
2018	741	994973	Síndrome Turner (45 X0)
	1	12	Trisomía 21
	1	12	Trisomía 21
	1	1	Trisomía 21
	2	2463	Trisomía 21
	7	4959	Trisomía 21
	385	1610652	Trisomía 21
823	102195	Trisomía 21	
2019	1	3	Trisomía 21
	1	20	Trisomía 21
	1	5	Trisomía 21
	14	629	Trisomía 21
	233	458565	Trisomía 21
2020	3	1931	Trisomía 21
	26	5298	Trisomía 21
	39	35252	Trisomía 21

6. DISCUSIÓN

6.1 RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL TEST DE ADN-1c

Uno de los objetivos de este estudio fue calcular en nuestra población real el rendimiento de cada prueba diagnóstica en función de los puntos de corte propuestos. Antes de la implantación del cribado contingente, la tasa de diagnóstico del cribado combinado descrita era de un 95%, con una tasa de falsos positivos de un 5%; mientras que el valor de detección descrito con la utilización del ADN-1c es mayor al 99%, con una tasa de falsos positivos <0.1% (22).

Desde que se instauró el cribado contingente, la tasa de detección del mismo ha ido siendo más precisa a medida que se ha modificado el punto de corte de riesgo. La modificación del punto de corte de alto riesgo para la indicación de prueba invasiva de 1:270 a 1:100 y posteriormente a 1:50 mejoró la precisión del test pasando de un 97.4% a un 98.8 y 99.4%, respectivamente. Tanto la sensibilidad como la especificidad y la precisión del test de ADN-1c se mantuvieron en valores cercanos al 100% para todos los puntos de corte. La implantación del screening contingente mejoró el rendimiento diagnóstico del mismo, ya que hubo 4 casos de T21 con riesgos inferiores a 1:270 que habrían sido incluidos en el grupo de bajo riesgo antes de la implantación del screening contingente.

La ley española permite las terminaciones del embarazo cuando la trisomía 21 es diagnosticada por debajo de la semana 22, incluida. Este incremento en el rendimiento diagnóstico del cribado, mejora la opción de un diagnóstico temprano de esta aneuploidía y con ello, en el caso de que los padres decidiesen una interrupción legal del embarazo, poder realizarla de una manera más segura y con anterioridad en la gestación. En nuestro trabajo, en todas las trisomías 21 diagnosticadas los padres decidieron interrumpir el embarazo, lo cual es un hallazgo importante a considerar en nuestra región. Además, este modelo de cribado contingente, también permite una seguridad y tranquilidad a los padres cuando el screening es normal.

Tabla 14. Tasa de detección y de falsos positivos del test de ADN-*lc* en diferentes estudios, según punto de corte (74,111,121–128,113–120)

Estudio	TD (n(%), 95% CI)	TFP (n(%), 95% CI)
Benachi (2015)	100 (95.1-100)	0.12 (0.00-0.69)
Ke (2015)	100 (80.5-100)	0.00 (0.00-0.16)
Lee (2015)	100 (47.8-100)	0.00 (0.00-4.25)
Norton (2015)	100 (90.8-100)	0.06 (0.03-0.11)
Quezada (2015)	100 (89.1-100)	0.04 (0.00-0.20)
Song (2015)	100 (15.8-100)	0.00 (0.00-1.82)
Chitty (2016)	100 (91.6-100)	0.04 (0.00-0.25)
Gil (2016)	97.7 (88.0-99.9)	0.03 (0.00-0.16)
Gil (2016)	100 (25.0-100)	0.00 (0.00-6.72)
Hu (2016)	99.9 (99.4-100)	0.02 (0.02-0.03)
Kim (2016)	100 (47.8-100)	0.00 (0.00-3.77)
Oepkes (2016)	96.7 (82.8-99.9)	0.15 (0.02-0.54)
Persico (2016)	97.2 (85.5-99.9)	0.15 (0.02-0.54)
Qi (2016)	100 (81.5-100)	0.00 (0.00-0.13)
Zhang (2016)	100 (29.2-100)	0.00 (0.00-4.30)
Ma (2017)	100 (97.7-100)	0.02 (0.00-0.07)
Gil (2017)	99.7 (99.1-99.9)	0.04 (0.02-0.07)
Miltoft et al (2018)	100	1.20 (0.50-2.50)

6.2 DESCENSO DE TÉCNICAS INVASIVAS

Otra de las grandes ventajas de la realización de un cribado contingente poblacional es la disminución de la tasa de pruebas invasivas para confirmar un resultado de alto riesgo en el screening combinado, y este ha sido otro enfoque en algunas propuestas de programas de cribado contingente.

A pesar de que las últimas publicaciones reportan un riesgo de pérdida gestacional menor al 1%, tras la utilización de la biopsia corial o amniocentesis, es un riesgo que todavía existe (102,129). Salomon et al. en 2019, demuestran un riesgo considerablemente menor de aborto tras la utilización de técnicas invasivas, describiendo un 0.30% en el caso de la amniocentesis, mientras que no encuentran diferencias en el riesgo tras la realización de la biopsia corial (129). En nuestro estudio, de las 182 técnicas invasivas que se realizaron, sólo hubo una complicación tras una amniocentesis, correspondiendo a un oligoamnios total que, dado el mal pronóstico fetal, la gestante optó por una interrupción legal del embarazo; con un resultado de la técnica invasiva que no reportó aneuploidías. Esto corresponde a una complicación en el 0.55% de nuestras gestantes durante los 5 años del estudio.

La disminución de la realización de pruebas invasivas en nuestro centro tras la implantación del programa de screening contingente ha sido otro de los objetivos. Al segundo año de la puesta en marcha del programa, el número de pruebas invasivas se redujo en más del 60%, y con el incremento del punto de corte de alto riesgo en 1:50, esta reducción llegó al 84%, sin disminuir la eficiencia diagnóstica del cribado. Esto es concordante con los estudios realizados por otros autores, que reportan disminuciones en las tasas de pruebas invasivas de un 17% a un 62%(117,130). En el trabajo publicado por Gil et al. en 2017 tras la introducción del modelo contingente observan una reducción del 73% de las técnicas invasivas en el grupo de alto riesgo(128). En otro trabajo llevado a cabo por un hospital público de China el descenso observado en las técnicas invasivas en el grupo con un screening de alto riesgo fue del 32.8% (de 92.2% a 66.7% tras la implantación del test de ADN-1c)(131).

6.3 ADECUACIÓN DEL PUNTO DE CORTE

Gil et al. establecieron las tasas de detección en función del punto de corte elegido para el screening contingente: para conseguir una detección del 100% de las T21, el punto de corte debería ser superior a 1:3500 (111). Este punto de corte es, sin embargo, inasumible desde el punto de vista económico, ya que supondría realizar el test de ADN-*lc* a más del 42% de la población. En España, el cribado contingente propuesto por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia establece los puntos de corte para realizar el test de ADN-*lc* entre 1:50 y 1:250, es decir, el límite para establecer el alto riesgo es el mismo que en el cribado combinado, por lo que la tasa de detección de aneuploidías estaría en torno al 90%, similar a la del cribado combinado pero en este caso el número de pruebas invasivas disminuiría de forma importante(132).

Tabla 15. Porcentaje de población a la que se le ofrece test de ADN-*lc*, tasa de detección y de técnicas invasivas al realizar cribado contingente tras el cribado combinado, teniendo en cuenta las tasas de detección de ambos cribados y la tasa de fallo del ADN-*lc*. TN, translucencia; FCF frecuencia cardíaca fetal; PAPP-A, proteína plasmática placentaria A; β -hCG, fracción β libre de la gonadotropina coriónica humana; ADN-*lc*, ADN libre circulante; TD, tasa de detección; T, trisomía; TI, técnica invasiva.

En: *Grupos expertos SESEGO y SEMEPE consensuado con AEDP. Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. Guía de asistencia práctica. SEGO. 2019;1-43.*

Punto de corte (1 en X)	Cribado mediante TN, FCF, PAPP-A y β -hCG			
	ADN- <i>lc</i> (%)	TD T21 (%)	TD T18/13 (%)	TI (%)
100	2.6	86.7	88.9	0.52
200	4.3	90.1	91.4	0.54
300	5.8	91.5	92.6	0.56
400	7.1	92.5	93.2	0.56
500	8.3	93.2	93.8	0.57
1.000	13.4	95.6	95.1	0.61

Gil et al. propone inicialmente el punto de corte 1/500 como el punto más coste-efectivo, ya que permitiría mantener una tasa de detección similar para T21, disminuyendo el número de cribados(111). Otros autores como Perales et al. defienden este punto de corte, observando una reducción considerable de la proporción de screening realizado, del 22% al 7.5% de la población total de gestantes(133). A pesar de esta evidencia, la Junta de Castilla y León decidió tomar una actitud más conservadora, aumentando el dintel de riesgo a 1/1000, aunque esto supusiera un incremento del 5% en el porcentaje de la población que precisaría el cribado. Sin embargo, la implantación del cribado contingente con el punto de riesgo instaurado en 1/1000 ha permitido los objetivos propuestos: una disminución de la tasa de pruebas invasivas y la mejora diagnóstica de aneuploidías. La elección de este punto de corte se basó inicialmente en los datos publicados por Gil et al., en los que, para ese punto de corte la tasa de detección de T21 aumentaba al 97.9%, llegando al 100% para la detección de T18 y T13(111). Esto supone la realización del ADN-1c a casi un 19% de la población según los datos publicados, mientras que en nuestro trabajo el porcentaje que precisará el test de ADN-1c con el punto de corte de 1/1000 sería un 9%. En nuestro estudio hubo 2 pacientes (6% del total de trisomías) con puntos de corte inferiores a 1:500(111). Ambas gestaciones fueron casos sin marcadores ecográficos evidentes que podrían no haberse diagnosticado si el punto de corte en nuestra Comunidad hubiera sido 1/500 en vez de 1/1000. La primera de ellas fue en el año 2016, antes de la implantación del cribado contingente, y a pesar de presentar un riesgo de 1:747 y ser informada como bajo riesgo, la paciente se realizó un ADN-1c en una clínica privada, que fue informado como alto riesgo y posteriormente se confirmó el diagnóstico mediante una prueba invasiva. La segunda paciente, con riesgo de 1:823, se realizó el CCPT en 2018, por lo que ya estaba en vigor el programa de screening contingente y el ADN-1c fue solicitado desde el mismo. Por este motivo, en nuestro estudio el punto de corte 1:1000 demostró ser más eficiente que 1:500 en el despistaje de trisomías. No encontramos ningún caso de trisomía 21 con un riesgo inferior a 1:1000. La distribución de los riesgos del cribado combinado para el establecimiento del punto de corte para la detección de T21 están descritos en la Tabla 11.

Trabajos como el de Petersen et al., utilizan puntos de corte similares a los utilizados por nuestra Comunidad al inicio del cribado contingente, incluyendo a las gestantes beneficiarias del test de ADN-1c en el grupo de riesgo intermedio entre 1:100-1:1000,

restringiendo así a un 7.1% la población que precisa de ADN-1c(134), porcentaje similar al nuestro (9%). Existen diferencias respecto a los descritos por Gil et al.(111): en nuestra población, la tasa de detección para cada uno de los puntos de corte es inferior a la descrita por ellos. Uno de los motivos podría ser que la edad media de las pacientes de nuestra población es superior a la de su estudio (33 vs 31 años). Este hecho nos parece algo a tener en cuenta antes de la implantación de un cribado poblacional: establecer los puntos de corte que mejor se adapten a cada población, teniendo en cuenta sus características específicas, ya que pueden ser diferentes respecto a los datos de otros centros. Es importante destacar que otras series de casos, no han utilizado poblaciones reales, a diferencia de nuestro estudio, que se ha basado en datos reales de la población que ha llevado a cabo el screening de primer trimestre entre los años 2015 y 2020.

Dependiendo de las políticas sanitarias de cada comunidad y cuáles sean sus prioridades en el cribado prenatal los puntos de corte usados para categorizar las gestaciones como bajo, intermedio y alto riesgo pueden verse alterados. De esta forma, aquellos sistemas que pretenden priorizar la tasa de detección de trisomía 21 propondrían un punto de corte mayor (p.e. 1:3000) para el grupo intermedio a los que ofertar el test de ADN-1c. Sin embargo, aquellos que prefiriesen minimizar el riesgo de aborto plantearían parámetros cercanos a riesgos de 1:10 como indicación de técnica invasiva.

6.4 LIMITACIONES DEL TEST DE ADN-1c

En nuestro estudio, el porcentaje de test de ADN-1c no informativos por baja fracción fetal fue inicialmente del 3%. Para tratar de disminuir el número de pruebas no informativas, se decidió repetir la extracción a las 2 semanas. Con esta estrategia se consiguió incrementar prácticamente al doble del valor inicial la FF, consiguiendo FF informativas en 8 pacientes, por lo que el porcentaje de pruebas no informativas se redujo al 1.3%. En otras 4 pacientes la FF obtenida fue del 3.5-3.8% (Tabla 11). El laboratorio, en base a la tecnología utilizada (VeriSeq™ NIPT Solution v2 – Illumina), la consideró informativa y las muestras fueron informadas como bajo riesgo. Esta información se

transmitió a las pacientes y se les ofreció prueba invasiva, que decidieron no realizar, siendo en todos los casos los resultados normales (no trisomías). Finalmente, teniendo esto en cuenta, el porcentaje final de pruebas no informativas o que requirieron prueba invasiva fue del 0.2%, obteniendo por tanto un 99.8% de resultados informativos. Gil et al., obtiene un test informativo tras la primera extracción en un 97.3%, que tras repetirlo obtuvo un resultado exitoso en un 63% de las gestantes, logrando así un test informativo en el 98.2% de los casos(111); lo que correspondería a un 1.8% de pruebas no informativas.

Se ha descrito que entre 1-5% de las gestaciones únicas tras la primera realización del test, no obtienen un resultado informativo, pudiendo ser por problemas en la extracción de la muestra y transporte al laboratorio (en un 0.03-11.1% es el motivo de resultado no informativo), debido a una baja fracción fetal o fallo en la técnica de estudio(74). Tras la repetición de la muestra, se obtiene un resultado informativo en el 100, 50 y 75% de los casos, dependiendo cual fuese el problema del test no informativo en una primera instancia, respectivamente. Habitualmente el intervalo entre la extracción de la muestra y el resultado es de unos 10 días, en un 95-98% de los casos se obtiene antes de los 14 días(73).

La presencia de fracciones fetales bajas, que dan como consecuencia resultados no informativos en el test de ADN-1c ha sido descrita, y se relaciona, entre otros factores, con el IMC(92,93). El IMC medio de las pacientes que tuvieron FF bajas fue del 32%, es decir, obesidad tipo I (Tabla 12), lo que es concordante con lo descrito en otros estudios.

Si bien con la nueva tecnología incorporada al análisis del ADN libre circulante fetal se han conseguido resultados informativos por el laboratorio con FF tan bajas como el 2%, en nuestro estudio optamos por una opción más conservadora, y se consideró una FF informativa aquella igual o superior al 4%, a excepción de los cuatro casos que han sido comentados previamente, que fueron informados a pesar de presentar $FF < 4\%$. Este porcentaje se basa en trabajos como el de Wright et al. en el cual se reporta una tasa de diagnóstico del test de 62.1% cuando la FF es del 4%, mientras que si la FF es superior a 9%, la tasa de detección llega al 100% (56,135).

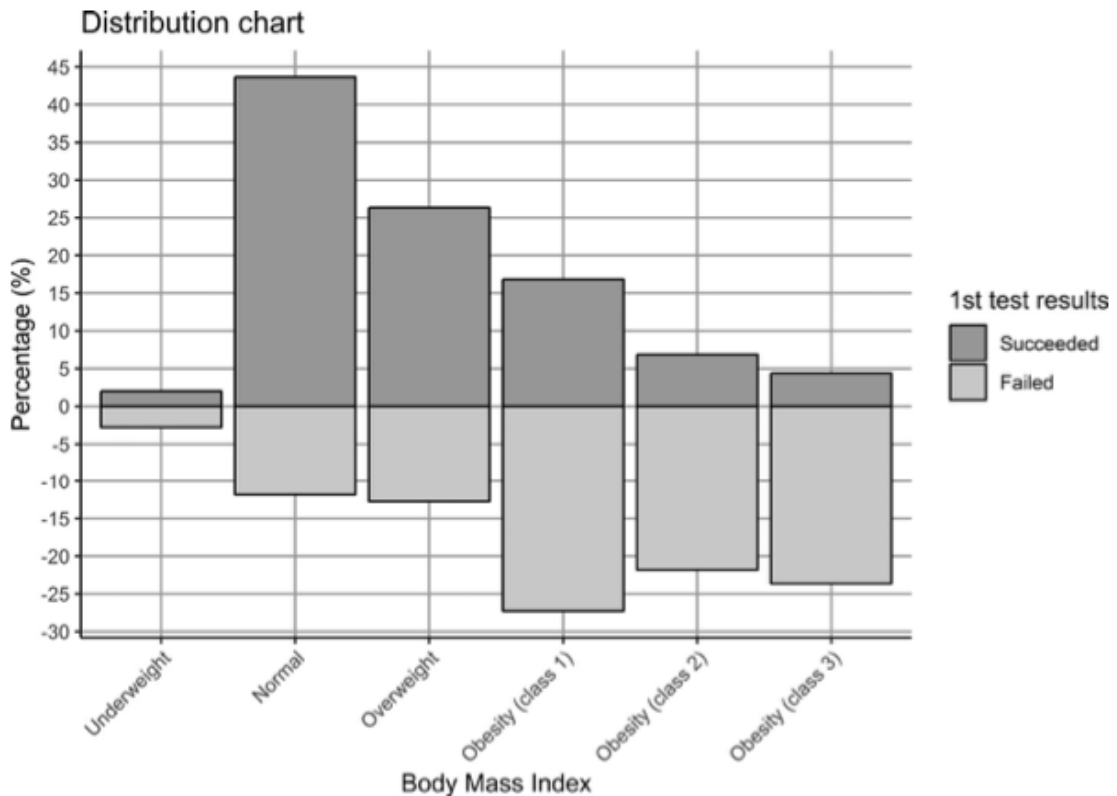


Figura 32. Tasa de fallos de test ADN-1c atribuibles a un elevado IMC. Tipos de obesidad según el Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC); bajo peso: < 18.5, Normal: 18.5-24.9, Sobrepeso: 25.0-29.9, Obesidad tipo I: 30.0-34.9, Obesidad tipo II: 35.0-39.9, Obesidad tipo 3: >40.0.

En: *Lopes JL, Lopes GS, Enninga EAL, Kearney HM, Hoppman NL, Rowsey RA. Most noninvasive prenatal screens failing due to inadequate fetal cell free DNA are negative for trisomy when repeated. Prenat Diagn. 2020;40(7):831-7.*

La presencia de FF baja o no informativa se ha relacionado en diferentes estudios con un aumento del riesgo de aneuploidías. La disminución de FF en ciertas cromosopatías se ha visto asociado a una menor masa placentaria en las trisomías 18 y 13. La media de FF en las muestras de ADN-1c en las trisomías 21, 18 y 13 es 9%, 8% y 8.1% (mediana 8.6%, 7.5% y 7.3%) respectivamente y 8.8% de media (mediana 8.3%) en muestras de gestaciones euploides(124,136). A pesar de que la FF es menor en la T18 y T13, con respecto a muestras de T21 y euploides, el descenso de FF no parece mostrar de forma global un incremento en el riesgo de test no informativos en estas gestaciones aneuploides (137,138). En nuestro caso tampoco nosotros pudimos confirmar este punto, ya que en todos los casos los resultados fueron normales. Por tanto, de acuerdo con nuestros resultados, también nos parece adecuado repetir la extracción sanguínea 15 días después

de la primera extracción para incrementar la fracción fetal y evitar pruebas invasivas innecesarias.

Tabla 16. Test no informativos en primera extracción por FF < 4% (%)
(74,111,140,141,116,118,123–125,136,137,139)

Pergament (2014)	6.1
Lee (2015)	1.1
Norton (2015)	1.2
Quezada (2015)	1.3
Gil (2016)	1.9
Mnyani (2016)	1.2
Qi (2016)	0.1
Gil et al. (2017)	2.7
Miltoft (2018)	3.2
Lopes et al. (2020)	5
Chang (2021)	1.49
Cubo (2022)	3

6.5 TEST DE ADN-1c PARA EL ESTUDIO DE OTRAS CROMOSOMOPATÍAS

Aunque este estudio se ha enfocado al diagnóstico de la T21, dado que es la aneuploidía más frecuente, el cribado contingente presenta además otras ventajas añadidas. En la actualidad, el test de ADN-1c puede detectar anomalías en los cromosomas sexuales. La aneuploidía sexual de la cual se tiene más evidencia es la monosomía X. Para esta cromosomopatía, la tasa de detección y de falsos positivos en gestaciones únicas que se ha reportado es del 95.8% y 0.14%, respectivamente(74). Las alteraciones en los cromosomas sexuales, incluida la monosomía X (Síndrome de Turner), Síndrome de Klinefelter (47,XXY o 48 XXYY), Síndrome triple X (47,XXX) y

47,XXY, en conjunto, presenta una prevalencia de 1:500, por tanto, son más comunes que otras trisomías (142). La alta incidencia de mosaicismos, tanto maternos como fetales, para estas aneuploidías, representa una limitación. Algunos trabajos han mostrado que los mosaicismos fetales pueden ser causantes de la detección de un 50% de las cromosopatías sexuales (143); por ello es importante la confirmación mediante amniocentesis en estos casos (142).

De forma incidental, por un cribado de riesgo intermedio para T21 (riesgo CCPT 1:741) se diagnosticó un síndrome de Turner que podría haber pasado desapercibido en otras circunstancias, ya que no presentaba ninguno de los marcadores ecográficos habitualmente asociados a este síndrome. Este test también alertó de una trisomía X (riesgo de CCPT 1:126). Ambos resultados fueron confirmados mediante prueba invasiva.

En el caso del diagnóstico de otras cromosopatías diferentes a la T21, T18 y T13, es destacable la importancia del control ecográfico del primer trimestre. En fetos con un aumento de la TN en el primer trimestre, el test de ADN-lc no parece ser la prueba adecuada, ya que podría pasar de alto hasta el 12-19% de las anomalías genéticas(144). A día de hoy, sólo la guía *The Society for Maternal-Fetal Medicine*, descarta la medición del TN en fetos que han presentado un test de ADN-lc negativo(145), mientras que el resto de sociedades avala su medición a pesar del test de ADN-lc.

6.6 CRIBADO CONTIGENTE COMO OPCIÓN COSTE-EFECTIVA DE SCREENING DE PRIMER TRIMESTRE

Teniendo en cuenta su gran eficiencia diagnóstica (elevada sensibilidad, especificidad, VPP y VPN) e inocuidad, el test de ADN-lc se ha planteado como una gran alternativa al cribado combinado de primer trimestre; sin embargo, su elevado precio no permite implantarlo de forma global a toda la población, como cribado poblacional en el momento actual (146–148). Además, aunque el test de ADN-lc se llegase a implantar

como cribado poblacional, sería necesario mantener el control ecográfico morfológico de primer trimestre, que de momento se realiza como parte del cribado combinado.

Actualmente en nuestro medio el coste del test de ADN-lc, según los datos aportados por el Departamento de Genética del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca es de 240 euros durante el año 2020-2021, coste inferior al publicado en 2019 por Bayón et al., en el cual el precio del test corresponde a 550 euros (146). Los diversos estudios realizados en esta dirección apuntan a que la implantación del test de ADN-lc como cribado poblacional no es coste-efectivo en este momento, pero podría llegar a serlo si los precios de la técnica disminuyeran de forma importante (146,149,150). Un descenso del coste del test de ADN-lc a 150 o 76 euros, daría como resultado una reducción de los costes del programa de screening en un 70.48% y 83.51%, respectivamente, usando el ADN-lc como primera línea de cribado; y una reducción de 16.16% y 19.15%, respectivamente, usando este test como cribado contingente(146).

En este momento, dado el precio actual en el mercado del test de ADN-lc, la alternativa a este planteamiento sería el cribado contingente, es decir, la realización del ADN-lc sólo en aquellas pacientes que demuestren tener un cribado combinado de primer trimestre de alto riesgo, como es el caso del Programa de este estudio. Esta estrategia sí ha demostrado ser coste-efectiva (146–148); sin embargo la dificultad estriba en establecer el punto de corte a partir del cual se considera que la paciente presenta un aumento de riesgo para solicitar el ADN-lc, ya que en función del punto de corte que se establezca, tanto la tasa de detección como el número de pacientes a incluir en el programa varían, y por tanto los costes también son diferentes. El descenso del punto de corte de riesgo a 1:500 y 1:1000, a pesar de que esto permita un incremento del número de casos de SD detectados, se ha asociado a un incremento del coste del 3.5% (146).

6.7 FORTALEZAS DEL ESTUDIO

El principal punto a destacar del estudio es que se trata de una población real en la que se ha implantado un screening contingente poblacional y se analizan los resultados de tres años antes y después de la implantación del mismo. La mayor parte de los estudios publicados para valorar los resultados de la implantación de un screening contingente

poblacional se basan en modelos matemáticos, no en poblaciones reales. Los estudios realizados con población real tienen un número muy inferior de pacientes que este, y el tiempo de estudio también es menor.

6.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal debilidad de este estudio es que la población incluida es muy específica de una región concreta de España, por lo que existe poca representatividad de otras razas diferentes a la blanca. Sin embargo, los factores de riesgo para tener una gestación afecta de T21 son bien conocidos, y la raza no figura entre ellos (151).

Es importante destacar, que solo se han incluido gestaciones únicas, en base a la menor detección de cromosopatías y mayor tasa de resultado fallido con el test de ADN-1c en gestaciones múltiples (2-3% en gestaciones únicas vs 8-10% si gemelares) (87,152). A pesar de una evidencia científica limitada en gestantes gemelares, la tasa de diagnóstico descrita para T21 se encuentra entre el 95-99% y la tasa de falsos positivos <0.25% (22).

Otra de las limitaciones, es que a pesar de que el ADN-1c puede ser usado para el test de T18 y T13 y algunas aneuploidías de cromosomas sexuales, el rendimiento diagnóstico se ha centrado principalmente en la T21. Sin embargo, las trisomías 18 y 13 son más letales en útero o en el periodo neonatal, y por ello, la detección de estas aneuploidías podría tener un beneficio limitado argumentable(153). Además, el test presenta una discreta menor sensibilidad para la T18 y T13, que para el SD, dada la baja prevalencia de las dos primeras en la población general(75).

7. CONCLUSIONES

1. En gestaciones únicas, la realización de un cribado contingente mediante ADN-1c es superior en términos de rendimiento diagnóstico (mayor tasa de diagnóstico y menor tasa de falsos positivos) al cribado combinado de primer trimestre.
2. La implantación de un screening contingente poblacional permite disminuir de forma importante (>80%) el número de pruebas invasivas sin disminuir la capacidad diagnóstica.
3. Para conseguir el máximo rendimiento del programa, es importante conocer los puntos de corte que mejor se adapten a la población en la que se desee implantar, ya que pueden ser diferentes en función de características específicas de la población, como la edad media materna. En nuestra población, por el momento, un punto de corte >1:1000 ha permitido la detección de todos los casos de T21.
4. El número de resultados no informativos por baja fracción fetal puede disminuirse repitiendo la prueba a las 2 semanas de la extracción inicial: esto consigue duplicar la FF, consiguiendo resultados informativos y evitando pruebas invasivas innecesarias.
5. Los estudios de coste-efectividad permiten establecer el cribado contingente que llevamos a cabo como la mejor herramienta para el screening de primer trimestre. Un descenso del precio del test de ADN-1c permitiría valorar esta estrategia como primera línea en el cribado poblacional del primer trimestre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antonarakis SE, Avramopoulos D, Blouin J-L, Jr CCT, Albert AS. Mitotic errors in somatic cells cause trisomy 21 in about 4.5% of cases and are not associated with advanced maternal age. *Nat Genet.* 1993;5(3):259–65.
2. Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(3):167–70.
3. Khoshnood B, Greenlees R, Loane M, Dolk H. Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2011;91(SUPPL. 1):16–22.
4. De Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Birth and population prevalence for Down syndrome in European countries. Poster Present World Down Syndr Congr 2018.
5. Grande M, Stergiotou I, Borobio V, Sabrià J, Soler A, Borrell A. Heterotrisomy recurrence risk: a practical maternal age-dependent approach for excess trisomy 21 risk calculation after a previous autosomal trisomy. *J Matern Neonatal Med.* 2017;30(13):1613–5.
6. De Souza E, Halliday J, Chan A, Bower C, Morris JK. Recurrence risks for trisomies 13, 18, and 21. *Am J Med Genet Part A.* 2009;149(12):2716–22.
7. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Recurrences of free trisomy 21: Analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *Prenat Diagn.* 2005;25(12):1120–8.
8. Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J. Trisomy recurrence: A reconsideration based on North American data. *Am J Hum Genet.* 2004;75(3):376–85.
9. Perez D. Síndrome de Down. *Revista de Actualización Clínica. Rev Actual Clínica.* 2014;45:2357–61.
10. Pachajoa H, Riascos AJ, Castro D, Isaza C, Quintero JC. Down syndrome passed from mother to child. *Biomedica [Internet].* 2014 [cited 2021 Mar 10];34(3):326–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25504119/>
11. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen.* 2002;9(1):2–6.
12. Mutton D, Alberman E, Ernest B Hook. Cytogenetic and epidemiological findings

- in Down syndrome: England and Wales 1989-2009. *Am J Med Genet Part A*. 2012;158 A(5):1151–7.
13. Liang Zhu J, Hasle H, Correa A, Schendel D, Friedman J, Olsen J, et al. Survival among people with down syndrome: a nationwide population-based study in denmark HHS Public Access Author manuscript. *Genet Med* [Internet]. 2013 [cited 2021 Mar 10];15(1):64–9. Available from: <http://www.nature.com/gim>
 14. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: Implications for genetic counselling. *Clin Genet*. 2002;62(5):390–3.
 15. Springett A, Wellesley D, Greenlees R, Loane M, Addor MC, Arriola L, et al. Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: A registry-based study in 16 european countries, 2000-2011. *Am J Med Genet Part A*. 2015;167(12):3062–9.
 16. Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, Meyer RE, Correa A, Alverson CJ, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014. *Birth Defects Res*. 2019;111(18):1420–35.
 17. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet*. 1983;64(1):24–7.
 18. Savva GM, Walker K, Morris JK. The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome). 2010;(November 2009):57–64.
 19. Rasmussen SA, Wong LYC, Yang Q, May KM, Friedman JM. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics*. 2003;111(4):777–84.
 20. Alberman E, Mutton D, Morris JK. Cytological and epidemiological findings in trisomies 13, 18, and 21: England and Wales 2004-2009. *Am J Med Genet Part A*. 2012;158 A(5):1145–50.
 21. AEDP. Síndrome de Patau (Trisomia 13). (Trisomia 13).
 22. Grupos expertos SESEGO y SEMEPE consensuado con AEDP. Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. Guía de asistencia práctica. SEGO.

- 2019;1–43.
23. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):7–15.
 24. Evans MI, Van Decruyes H, Nicolaides KH. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: The “price” of inaccuracy. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(6):401–4.
 25. Galindo A. *Ecografía Obstetrica*. Marbán. 2019. 52–60 p.
 26. Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11(6):391–400.
 27. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group [see comments]. *Lancet.* 1998;352(9125):343–6.
 28. Fortuny A, Gomez M, Ortega M, Montalvo J, Valero J, Troyano J, et al. Propuesta de screening combinado de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación para todo el territorio nacional. Recomendaciones para la organización de un Servicio de Obstetricia y Ginecología. Documento SEGO 2005.
 29. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(5):512–7.
 30. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(3):259–64.
 31. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):18–22.
 32. Wright D, Spencer K, Kagan K, Tørring N, Petersen OB, Christou A, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(4):404–11.
 33. Driscoll DA, Gross SJ. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects.

- Genet Med. 2009;11(11):818–21.
34. Ball RH, Caughey AB, Malone FD, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. *Obstet Gynecol.* 2007;110(6):1426.
 35. Malone, Fergal D. MD, Jacob A. Canick, Ph.D. R, obert H. Ball MD, David A. Nyberg MD, Christine H. Comstock MD, Radek Bukowski MD, et al. First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. 2005;2001–11.
 36. Galindo A. *Ecografía Obstétrica*. Marbán, editor. 2019. 556–564 p.
 37. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR. Fetal imaging: Executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, society for maternal-fetal medicine, American Institute of ultrasound in medicine, American College of Obstetricians and gynecolog. *J Ultrasound Med.* 2014;33(5):745–57.
 38. Nicolaidis KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1994;101(9):782–6.
 39. Moreno-Cid M, Rubio-Lorente A, Rodríguez MJ, Bueno-Pacheco G, Tenías JM, Román-Ortiz C, et al. Systematic review and meta-analysis of performance of second-trimester nasal bone assessment in detection of fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(3):247–53.
 40. Goetzinger KR, Cahill AG, MacOnes GA, Odibo AO. Echogenic bowel on second-trimester ultrasonography: Evaluating the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1341–8.
 41. Fox NS, Monteagudo A, Kuller JA, Craigo S, Norton ME. Mild fetal ventriculomegaly: diagnosis, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;219(1):B2–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.039>
 42. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, Porter TF, Cuckle HS, Fuchs K, et al. Role of second-trimester genetic sonography after down syndrome screening. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1189–96.

43. Dennis Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CWG, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997;350(9076):485–7.
44. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LCY, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: Relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(1):26–32.
45. Zhou Y, Zhu Z, Gao Y, Yuan Y, Guo Y, Zhou L, et al. Effects of Maternal and Fetal Characteristics on Cell-Free Fetal DNA Fraction in Maternal Plasma. *Reprod Sci*. 2015;22(11):1429–35.
46. Bianchi DW. Circulating fetal DNA: Its origin and diagnostic potential - A review. *Placenta*. 2004;25(SUPPL. A):93–101.
47. Bianchi DW, Williams JM, Sullivan LM, Hanson FW, Klinger KW, Shuber AP. PCR quantitation of fetal cells in maternal blood in normal and aneuploid pregnancies. *Am J Hum Genet*. 1997;61(4):822–9.
48. 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* [Internet]. 2014;211(5):527.e1-527.e17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.08.006>
49. Lun FMF, Chiu RWK, Chan KCA, Tak YL, Tze KL, Lo YMD. Microfluidics digital PCR reveals a higher than expected fraction of fetal DNA in maternal plasma. *Clin Chem*. 2008;54(10):1664–72.
50. 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(13):1233–41.
51. Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: Evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;206(4):319.e1-319.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.01.030>
52. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM,

- Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: An international clinical validation study. *Genet Med*. 2011;13(11):913–20.
53. Canick J. Prenatal screening for trisomy 21: Recent advances and guidelines. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(6):1003–8.
54. White K, Wang Y, Kunz LH, Schmid M. Factors associated with obtaining results on repeat cell-free DNA testing in samples redrawn due to insufficient fetal fraction. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2020;33(23):4010–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1594190>
55. Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn*. 2013;33(7):662–6.
56. Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE. The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. *Prenat Diagn*. 2013;33(7):667–74.
57. Farina A, LeShane ES, Lambert-Messerlian GM, Canick JA, Lee T, Neveux LM, et al. Evaluation of cell-free fetal DNA as a second-trimester maternal serum marker of down syndrome pregnancy. *Clin Chem*. 2003;49(2):239–42.
58. Gerovassili A, Garner C, Nicolaides KH, Thein SL, Rees DC. Free fetal DNA in maternal circulation: a potential prognostic marker for chromosomal abnormalities? *Prenat Diagn*. 2007;27:104–10.
59. Wataganara T, LeShane ES, Farina A, Messerlian GM, Lee T, Canick JA, et al. Maternal serum cell-free fetal DNA levels are increased in cases of trisomy 13 but not trisomy 18. *Hum Genet*. 2003;112(2):204–8.
60. Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil MDM, Quezada MS, Zinevich Y. Prenatal detection of fetal triploidy from cell-free DNA testing in maternal blood. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(3):212–7.
61. Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. *Am J Med Genet*. 1994;49(2):175–88.
62. Muchová J, Žitňanová I, Ďuračková Z. Oxidative stress and Down syndrome. do antioxidants play a role in therapy? *Physiol Res*. 2014;63(5):535–42.
63. Slonim DK, Koide K, Johnson KL, Tantravahi U, Cowan JM, Jarrah Z, et al.

- Functional genomic analysis of amniotic fluid cell-free mRNA suggests that oxidative stress is significant in Down syndrome fetuses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(23):9425–9.
64. Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: Results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;207(2):137.e1-137.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.05.021>
 65. 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(3):289–93.
 66. Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: Consequences of a failed result. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(6):698–704.
 67. Grömminger S, Erkan S, Schöck U, Stangier K, Bonnet J, Schloo R, et al. The influence of low molecular weight heparin medication on plasma DNA in pregnant women. *Prenat Diagn*. 2015;35(11):1155–7.
 68. 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(4):572–8.
 69. Nakamura N, Sasaki A, Mikami M, Nishiyama M, Akaishi R, Wada S, et al. Nonreportable rates and cell-free DNA profiles in noninvasive prenatal testing among women with heparin treatment. *Prenat Diagn*. 2020;40(7):838–45.
 70. Norwitz ER, Levy B. Noninvasive prenatal testing: the future is now. *Rev Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;6(2):48–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24466384><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3893900>
 71. Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: A study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):205.e1-205.e11.
 72. Monzó C, Juanes JM, Marín-García P, Chavez FJ, Arnau Llombart V, García-García AB. Secuenciación masiva en paralelo: del ADN a los datos. *Genómica en*

- Med una guía práctica [Internet]. 2017;14–25. Available from: www.genomeasia100k.com/
73. Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, Bregant B, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: Meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(3):156–73.
 74. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides HK. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: Updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50:302–14.
 75. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al. Open 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(1).
 76. Kalousek DK, Vekemans M. Confined placental mosaicism and genomic imprinting. *Bailliere's Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(4):723–30.
 77. Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, Pompilii E, Izzi C, Martinoni L, et al. Interpreting mosaicism in chorionic villi: Results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis. *Prenat Diagn*. 2015;35(11):1117–27.
 78. Grati FR, Bajaj K, Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, Malvestiti B, et al. The type of feto-placental aneuploidy detected by cfDNA testing may influence the choice of confirmatory diagnostic procedure. *Prenat Diagn*. 2015;35(10):994–8.
 79. Curnow KJ, Wilkins-Haug L, Ryan A, Kirkizlar E, Stosic M, Hall MP, et al. Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;212(1):79.e1-79.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.012>
 80. 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(1):251–9.
 81. Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, Bhatt S, Murray K, Prosen TL, et al. Noninvasive prenatal testing and incidental detection of occult maternal malignancies. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;314(2):162–9.
 82. 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(2):329–35.
83. Snyder MW, Simmons LE, Kitzman JO, Coe BP, Henson JM, Daza RM, et al. Copy-Number Variation and False Positive Prenatal Aneuploidy Screening Results. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1639–45.
84. Zhou X, Sui L, Xu Y, Song Y, Qi Q, Zhang J, et al. Contribution of maternal copy number variations to false-positive fetal trisomies detected by noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn*. 2017;37(4):318–22.
85. Bianchi DW, Parsa S, Bhatt S, Halks-Miller M, Kurtzman K, Sehnert AJ, et al. Fetal sex chromosome testing by maternal plasma DNA sequencing: Clinical laboratory experience and biology. *Obstet Gynecol*. 2015;125(2):375–82.
86. Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: A position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2016;18(10):1056–65.
87. Committee on Practice Bulletins. ACOG. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;133(76):168–86. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/07/diagnosis-and-management-of-vulvar-skin-disorders>
88. Carbone L, Cariati F, Sarno L, Conforti A, Bagnulo F, Strina I, et al. Non-invasive prenatal testing: Current perspectives and future challenges. *Genes (Basel)*. 2021;12(1):1–12.
89. Scotchman E, Shaw J, Paternoster B, Chandler N, Chitty LS. Non-invasive prenatal diagnosis and screening for monogenic disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2020;253:320–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.08.001>
90. Yang H, Llewellyn A, Walker R, Harden M, Saramago P, Griffin S, et al. High-throughput, non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD-negative women: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2019;17:37.
91. McKanna T, Ryan A, Krinshpun S, Kareht S, Marchand K, Grabarits C, et al. Fetal fraction-based risk algorithm for non-invasive prenatal testing: screening for trisomies 13 and 18 and triploidy in women with low cell-free fetal DNA.

- Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53(1):73–9.
92. Scott FP, Menezes M, Palma-Dias R, Nisbet D, Schluter P, da Silva Costa F, et al. Factors affecting cell-free DNA fetal fraction and the consequences for test accuracy. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2018;31(14):1865–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1330881>
 93. Rolnik DL, Yong Y, Lee TJ, Tse C, McLennan AC, Da Silva Costa F. Influence of Body Mass Index on Fetal Fraction Increase with Gestation and Cell-Free DNA Test Failure. *Obstet Gynecol*. 2018;132(2):436–43.
 94. Gil MM, Galeva S, Jani J, Konstantinidou L, Akolekar R, Plana MN, et al. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):734–42.
 95. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: A national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(1):38–44.
 96. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):16–26.
 97. Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Revisiting the Fetal Loss Rate After Second-Trimester Genetic Amniocentesis. *Obstet Gynecol*. 2008;111(3):589–95.
 98. Caughey AB. Amniocentesis and the Difference in the Rate of Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2006;108(3):612–6. Available from: <http://www.greenjournal.org/cgi/content/abstract/108/3/612%5Cnhttp://www.greenjournal.org/cgi/content/full/108/3/612%5Cnhttp://www.greenjournal.org/cgi/reprint/108/3/612.pdf>
 99. Kuliev A, Jackson L, Froster U, ... BB-A journal of, 1996 U. Chorionic villus sampling safety Report of World Health Organization/EURO meeting in association with the Seventh International Conference on Early Prenatal. Elsevier [Internet]. 1996;2–6. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937896703046>
100. Botto LD, Olney RS, Mastroiacovo P, Khoury MJ, Moore CA, Alo CJ, et al. Chorionic villus sampling and transverse digital deficiencies: Evidence for anatomic and gestational-age specificity of the digital deficiencies in two studies. *Am J Med Genet.* 1996;62(2):173–8.
 101. Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, et al. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: Results of an international randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1164–73.
 102. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(9).
 103. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JFX. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(4):937–9.
 104. Group TCE and MAT (CEMAT). Randomised Trial to Assess Safety and Fetal Outcome of Early and Midtrimester Amniocentesis. *Lancet.* 1998;53(9):351:242-7.
 105. ACOG. Practice Bulletin. No 162. May 2016. Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. 2016;123(5):1118–32.
 106. Fiorentino F, Napoletano S, Caiazzo F, Sessa M, Bono S, Spizzichino L, et al. Chromosomal microarray analysis as a first-line test in pregnancies with a priori low risk for the detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2013;21(7):725–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2012.253>
 107. Ferretti L, Mellis R, Chitty LS. Update on the use of exome sequencing in the diagnosis of fetal abnormalities. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2019;62(8):103663. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.05.002>
 108. Yadava SM, Ashkinadze E. 125: Whole exome sequencing (WES) in prenatal diagnosis for carefully selected cases. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;216(1):S87–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.11.029>
 109. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, Rinck G, Hamilton SJ, Quinlan-Jones E, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet.* 2019;393(10173):747–57.

110. Ministerio de Sanidad C y BS. Estado de la evidencia y recomendaciones sobre actividades de cribado en el SNS. 2019;19–24. Available from: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ActividadesDeCribadoSNS2019.pdf>
111. Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: Cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):45–52.
112. Gadsbøll K, Petersen OB, Gatinois V, Strange H, Jacobsson B, Wapner R, et al. Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: A graphical presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(6):722–30.
113. H Hu, H Liu, C Peng, T Deng, X Fu, C Chung, E Zhang, C Lu, K Zhang 1, Z Liang YY. Clinical Experience of Non-Invasive Prenatal Chromosomal Aneuploidy Testing in 190,277 Patient Samples. *Curr Mol Med.* 2016;16:759 – 766.
114. Kim S, Jung HJ, Han SH, Lee SJ, Kwon JS, Kim MG, et al. Comparison of two high-throughput semiconductor chip sequencing platforms in noninvasive prenatal testing for Down syndrome in early pregnancy. *BMC Med Genomics [Internet].* 2016;9(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12920-016-0182-9>
115. Persico N, Boito S, Ischia B, Cordisco A, De Robertis V, Fabietti I, et al. Cell-free DNA testing in the maternal blood in high-risk pregnancies after first-trimester combined screening. *Prenat Diagn.* 2016;36(3):232–6.
116. Qi G, Yi J, Han B, Liu H, Guo W, Shi C, et al. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice for a high-risk population Experience from a center. *Med (United States).* 2016;95(41):1–6.
117. Oepkes D, Page-Christiaens GCL, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EMJ, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I—clinical impact. *Prenat Diagn.* 2016;36(12):1083–90.
118. Miltoft CB, Rode L, Ekelund CK, Sundberg K, Kjærgaard S, Zingenberg H, et al. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(4):470–9.
119. Ma J, Wang Y, Wang W, Dong Y, Xu C, Zhou A, et al. Validation of combinatorial probe–anchor ligation-based sequencing as non-invasive prenatal test for trisomy

- at a central laboratory. Vol. 50, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017. 49–57 p.
120. Zhang J, Li J, Saucier JB, Feng Y, Jiang Y, Sinson J, et al. Non-invasive prenatal sequencing for multiple Mendelian monogenic disorders using circulating cell-free fetal DNA. *Nat Med* [Internet]. 2019;25(3):439–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0334-x>
 121. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, Senat MV, Gautier E, Favre R, et al. Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1330–7.
 122. Ke WL, Zhao WH, Wang XY. Detection of fetal cell-free DNA in maternal plasma for down syndrome, Edward syndrome and patau syndrome of high risk fetus. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):9525–30.
 123. Lee M-Y, Cho D-Y, Won H-S, Hwang AR, Jeong B, Kim J, et al. Performance of Momguard, a new non-invasive prenatal testing protocol developed in Korea. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;58(5):340.
 124. 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(17):1589–97.
 125. Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Oròsz G, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):36–41.
 126. Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. *J Matern Neonatal Med*. 2013;26(12):1180–5.
 127. Chitty LS, Wright D, Hill M, Verhoef TI, Daley R, Lewis C, et al. Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: Prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ*. 2016;354:1–12.
 128. Gil MM, Brik M, Casanova C, Martin-Alonso R, Verdejo M, Ramírez E, et al. Screening for trisomies 21 and 18 in a Spanish public hospital: from the combined test to the cell-free DNA test. *J Matern Neonatal Med* [Internet].

- 2017;30(20):2476–82. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1253062>
129. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):442–51.
 130. Chetty S, Garabedian MJ, Norton ME. Uptake of noninvasive prenatal testing (NIPT) in women following positive aneuploidy screening. *Prenat Diagn.* 2013;33(6):542–6.
 131. Chan YM, Leung WC, Chan WP, Leung TY, Cheng YKY, Sahota DS. Women’s uptake of non-invasive DNA testing following a high-risk screening test for trisomy 21 within a publicly funded healthcare system: Findings from a retrospective review. *Prenat Diagn.* 2015;35(4):342–7.
 132. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(6):618–24.
 133. Perales-Marín A, Morales-Roselló J, Quiroga R. Re: Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: Cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(6):788–9.
 134. Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: Population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(3):265–71.
 135. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):48–54.
 136. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 PART1):210–8.
 137. Lopes JL, Lopes GS, Enninga EAL, Kearney HM, Hoppman NL, Rowsey RA. Most noninvasive prenatal screens failing due to inadequate fetal cell free DNA

- are negative for trisomy when repeated. *Prenat Diagn.* 2020;40(7):831–7.
138. Caldwell S, Almasri E, Schmidt L, Xu C, Dyr B, Wardrop J, et al. Not all low fetal fraction cell-free DNA screening failures are at increased risk for aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2021;41(11):1372–9.
 139. Chang J, Qi Q, Zhou X, Jiang Y, Hao N, Liu J. Factors associated with test failure in pregnant women undergoing cell-free DNA-based testing for fetal trisomy. *J Med Screen.* 2021;
 140. Cubo A., Huélamo M, Martín-Seisdedos MC, Hernández E, Lapresa MV, Rodríguez MO, et al. Contingent cfDNA Screening Implementation_ Increasing Diagnostic Accuracy and Reducing Invasive Testing – 6 Years’ Results in a Single Center. *Fetal Diagn Ther.* 2022;
 141. Mnyani CN, Nicolaou E, Bister S. The value and role of non-invasive prenatal testing in a select South African population. *South African Med J.* 2016;106(10):1047–50.
 142. Nicolaides KH, Musci TJ, Struble CA, Syngelaki A, Gil MM. Assessment of fetal sex chromosome aneuploidy using directed cell-free DNA analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(1):1–6.
 143. Syngelaki A, Pergament E, Homfray T, Akolekar R, Nicolaides KH. Replacing the combined test by cell-free DNA testing in screening for trisomies 21, 18 and 13: Impact on the diagnosis of other chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):174–84.
 144. Miranda J, Paz y Miño F, Borobio V, Badenas C, Rodriguez-Revenga L, Pauta M, et al. Should cell-free DNA testing be used in pregnancy with increased fetal nuchal translucency? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):645–51.
 145. Norton ME, Biggio JR, Kuller JA, Blackwell SC. The role of ultrasound in women who undergo cell-free DNA screening. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;216(3):B2–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.005>
 146. Bayón JC, Orruño E, Portillo MI, Asua J. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing with cell-free foetal DNA for the detection of Down syndrome in the Spanish National Health Service: A cost-effectiveness analysis. Vol. 17, *Cost Effectiveness and Resource Allocation.* 2019.
 147. Sainz JA, Torres MR, Peral I, Granell R, Vargas M, Carrasco P, et al. Clinical and

- Economic Evaluation after Adopting Contingent Cell-Free DNA Screening for Fetal Trisomies in South Spain. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(10):749–56.
148. Zhang W, Mohammadi T, Sou J, Anis AH. Cost-effectiveness of prenatal screening and diagnostic strategies for down syndrome: A microsimulation modeling analysis. *PLoS One.* 2019;14(12):1–17.
149. García-Pérez L, Linertová R, Álvarez-de-la-Rosa M, Bayón JC, Imaz-Iglesia I, Ferrer-Rodríguez J, et al. Cost-effectiveness of cell-free DNA in maternal blood testing for prenatal detection of trisomy 21, 18 and 13: a systematic review. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2018;19(7):979–91. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0946-y>
150. Beulen L, Grutters JPC, Faas BH, Feenstra I, Van Vugt JMG, Bekker MN. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: A cost-effectiveness analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2014;182(April):53–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.08.028>
151. Coppedè F. Risk factors for Down syndrome. *Arch Toxicol.* 2016;90(12):2917–29.
152. Galeva S, Gil MM, Konstantinidou L, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in singleton and twin pregnancies: factors affecting test failure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(6):804–9.
153. Chitty LS, Hudgins L, Norton ME. Current controversies in prenatal diagnosis 2: Cell-free DNA prenatal screening should be used to identify all chromosome abnormalities. *Prenat Diagn.* 2018;38(3):160–5.

ANEXOS

ANEXO I

Consentimiento informado para el cribado de cromosomopatías en el primer trimestre

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL CRIBADO DE
CROMOSOMOPATIAS EN EL PRIMER TRIMESTRE**

DOÑA DE AÑOS DE EDAD.

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

CON DOMICILIO EN y DNI

DON DE AÑOS DE EDAD.

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)

CON DOMICILIO EN y DNI nº EN
CALIDAD DE

(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO DE LA PACIENTE)

DECLARO:

QUE EL DOCTOR/A

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL FACULTATIVO QUE PROPORCIONA LA INFORMACION)

me ha informado de la posibilidad de efectuar una **PRUEBA DE CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS EN EL PRIMER TRIMESTRE** de mi gestación. Se me ha explicado, he comprendido y he aceptado que:

1. Existen algunas alteraciones congénitas debidas a defectos cromosómicos, en las que falta o sobra de forma parcial o total alguno de los cromosomas de sus células. Que una de las más frecuentes es el síndrome de Down, en el que existe un cromosoma en exceso (el número 21, por lo que se denomina también trisomía 21), que causa retraso mental y malformaciones en grado variable. Que el síndrome de Down se presenta con mayor frecuencia en mujeres mayores de 35 años, pero que, sin embargo, dos de cada tres nacidos con síndrome de Down lo nacen de madres menores de 35 años por la mayor frecuencia de embarazos en estas edades.
2. La prueba de cribado se realiza a partir del segundo y tercer mes del embarazo (10-14 semanas), y es una prueba no diagnóstica, cuyo resultado nos orientará a pensar si existe o no una cromosomopatía, es decir, una alteración en los cromosomas de mi hijo que pueda tener graves consecuencias en su desarrollo físico y/o mental. El objetivo final es conocer la integridad cromosómica de mi hijo y, de no ser así, permitirme acogerme a la Ley de la Interrupción Voluntaria del Embarazo.
3. Estas pruebas no suponen riesgos significativos y consisten en una extracción de sangre materna y una ecografía. Los resultados de este análisis de sangre y/o de esta ecografía no son definitivos, sino puramente orientativos. Se ofrecen en forma de cifras, que representan un índice de riesgo, un número, que puede ser mayor o menor al riesgo que, de forma natural se tiene por la edad materna, de tener un niño con una anomalía cromosómica. Se considera que es positiva la prueba cuando el riesgo estimado en dicho análisis sea igual o superior a una cifra predeterminada (generalmente 1 en 250).
4. Debe entenderse que el 5% de las pruebas con resultado «positivo» se dan en fetos cromosómicamente normales. Por ello este resultado no significa necesariamente que el feto esté afectado sino simplemente la probabilidad de que sea así. También la prueba puede resultar falsamente negativa en 1 de cada 4 casos de síndrome de Down.

5. En caso de que la prueba sea "positiva" se me ofrecerá la posibilidad de confirmar el diagnóstico mediante una segunda prueba; ésta sí invasiva y con cierto riesgo para el embarazo. Estas pruebas son la amniocentesis y la biopsia corial. Estas pruebas se realizan de forma voluntaria y siempre podré rehusarlas. La decisión de realizar o no esta confirmación diagnóstica seguirá siendo mía. Hay aproximadamente un 1% de posibilidades de que el embarazo se interrumpa como consecuencia de la prueba definitiva (biopsia corial o amniocentesis) y de otros riesgos asociados como son la inmunización Rh en caso de madres Rh negativas, la rotura o la infección de la bolsa amniótica, etc.

Así pues se me ha informado sobre las limitaciones inherentes a la prueba de cribado de cromosomopatías en el primer trimestre.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance de la prueba de cribado de cromosomopatías en el primer trimestre.

Y en tales condiciones,

CONSIENTO

En que se me realice la prueba de cribado de cromosomopatías en el primer trimestre.

En

(LUGAR Y FECHA)

Fdo. EL MEDICO

Fdo. LA PACIENTE.

REVOCACION

DOÑA DE AÑOS DE EDAD.

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

CON DOMICILIO EN y DNI

DON DE AÑOS DE EDAD.

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)

CON DOMICILIO EN y DNI nº EN

CALIDAD DE

(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO DE LA PACIENTE)

Revoco el consentimiento prestado en fecha y no deseo proseguir la prueba de cribado de cromosomopatías en el primer trimestre, que doy con esta fecha finalizadas.

En

(LUGAR Y FECHA)

Fdo. EL MEDICO

Fdo. LA PACIENTE

ANEXO II

Consentimiento informado para Ecografía de Diagnóstico Prenatal

Documento de Consentimiento Informado para Ecografía de Diagnóstico Prenatal

Doña (nombre y dos apellidos)
De años de edad y DNI

Don (nombre y dos apellidos)
De años de edad y DNI
Con domicilio en
En calidad de: Representante legal, Familiar o Allegado.

DECLARO

Que el Doctor/a
me ha informado de la conveniencia de efectuar un estudio ecográfico periódico de mi gestación, de acuerdo con el PROTOCOLO establecido en el HOSPITAL O CENTRO: COMPLEJO HOSPITALARIO DE SALAMANCA
cuya frecuencia y tipo de exámenes dependerá de las condiciones específicas de mi embarazo.

Se me ha explicado, he comprendido y he aceptado que:

Se trata de una técnica que puede ser practicada por vía vaginal y/o abdominal (según la edad gestacional y condiciones), que permite la visualización del feto y su entorno (placenta, líquido amniótico, cordón umbilical)

La ecografía solo puede informar de la existencia de posibles anomalías morfológicas físicas y no defectos congénitos de otra naturaleza (bioquímicos, metabólicos, genéticos cromosómicos, etc....). Por tanto el resultado normal de mi estudio ecográficos no garantiza que el niño nacerá sin ningún tipo de alteraciones o retraso mental.

Si bien la ecografía permite detectar anomalías morfológicas fetales, la precisión de la técnica depende de la edad gestacional (más fiable alrededor de la 20 semanas), el tipo de anomalías (algunas tienen poca o nula expresividad ecográfica), de las condiciones de la gestante (obesidad, oligohidramnios), que pueden dificultar la exploración y de la propia posición fetal. La sensibilidad media del diagnóstico ecográfico es del 56%, con un rango establecido entre el 18% y el 85%.

En algunos casos la detección será forzosamente tardía (infecciones fetales, algunas anomalías digestivas, obstrucciones urinarias o intestinales, displasias esqueléticas, etc....) dados que tales patologías se originan y/o manifiestan en una etapa avanzada de la gestación.

La ecografía, aunque orienta sobre la condición fetal, no tiene por sí sola un valor absoluto para asegurar el bienestar fetal.

Así pues, se me ha informado sobre las limitaciones inherentes a la técnica ecográfica.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha de la información recibida y que comprendo el alcance del examen ecográfico a que me someto.

Y en tales condiciones consiento que se me realice este control ecográfico de mi gestación.

En Salamanca, a de de 20.....

Fdo: El médico

Fdo.: La Paciente

REVOCACIÓN

Doña
De años de edad, DNI
Domicilio

Don.....
De años de edad, DNI
Domicilio
(Representante legal, Familiar, Allegado)

Revoco el consentimiento prestado en fecha
y no deseo proseguir las exploraciones ecográficas que doy con esta fecha finalizada.

En Salamanca, a de de 20.....

Fdo: El médico

Fdo.: La Paciente

ANEXO III

Resultado del cribado combinado de primer trimestre. Informe SSD-lab.



Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Resultados del Cribado Combinado de 1º trimestre

Datos Paciente

Nombre	:		CIP	:	
Apellidos	:		Fecha nacimiento	:	
Fumadora	:	No informado	Diabetes	:	No informado
FIV	:	No informado			

Datos Bioquímicos

Fecha extracción	:	02/11/2021	Edad gestacional	:	9 semanas y 5 días
Beta hCG libre 1T	:	47,45 ng/ml			0,69 MoM
PAPP-A	:	2,19 UI/L			2,75 MoM

Datos Ecográfico

Ecografista	:		Edad gestacional	:	12 semanas y 4 días
Fecha ecografía	:	22/11/2021			
CRL	:	61,9 mm			
Translucencia Nucal	:	1 mm			0,63 MoM (Truncado a 0,78 MoM)

Informe de riesgo

Probabilidades.....			
	Trisomía T21	Trisomía T18	Trisomía T21	Trisomía T18
Riesgo combinado:	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	< 1:10000	< 1:100000

Trisomía 21 por Edad		1:230
Riesgo T21 < 1:10000	1	250
Riesgo T18 < 1:100000	1	270
Bajo Riesgo	1	270
		Riesgo Positivo

Observaciones

El índice de riesgo es un cálculo estadístico y no tiene valor diagnóstico.

El riesgo es bajo y en su caso no está indicada la realización de pruebas invasivas.

Este informe anula los informes anteriores que se hayan podido realizar para este cribado.

ANEXO IV

Consentimiento informado para el Cribado Prenatal No Invasivo Avanzado en sangre materna



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL CRIBADO PRENATAL

NO INVASIVO AVANZADO EN SANGRE MATERNA

El objetivo de la prueba es realizar un cribado de anomalías numéricas de los cromosomas 21 (S de Down), 18 (S de Edwards) y 13 (S de Patau). Es un cribado muy eficiente para la detección de las alteraciones estudiadas: 99% para trisomía 21, del 97% para la trisomía 18 y del 97% para la trisomía 13 pero **NO DEBE CONSIDERARSE COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA**

El resultado de este test no elimina la posibilidad de otras anomalías para los cromosomas estudiados, o en regiones cromosómicas no analizadas en él.

Se le extraerán 10 ml de sangre periférica, **no antes de la semana 10 de su gestación**, para analizar el ADN fetal en esta sangre, mediante diversas técnicas y un exhaustivo análisis informático, tras el cual se obtiene una estimación del riesgo de que el feto presente una trisomía.

El informe de los resultados, que estará en 10-15 días, la incluirá en alguno de los siguientes grupos

- **BAJO RIESGO:** no se detecta ninguna alteración de las analizadas. Esto no excluye absolutamente la posibilidad de una alteración, debido a que el propio test tiene limitaciones.
- **ALTO RIESGO:** en aquellos casos en los que se detecte alguna de las alteraciones genómicas incluidas en el test y que tendrá que ser confirmado posteriormente por medio de una técnica diagnóstica invasiva (QF-PCR, cariotipo, FISH, array CGH).
- **NO INFORMABLE:** No se puede obtener un resultado valorable, como consecuencia de la baja fracción de ADN fetal (2,8 % de los casos) como puede suceder en las pacientes con IMC > a 30 Kgs/ m² o la presencia de ADN exógeno. Se le ofertará nueva prueba en 2-3 semanas y si persistiera el resultado su tocólogo le informará de las posibles opciones.

La precisión del test puede verse afectada porque la madre sea portadora de alguna de las alteraciones analizadas: mosaicismo materno, fetal y/o placentario; transfusión sanguínea previa, trasplante o terapia con células madre. Tampoco sirve para la detección de trisomías parciales (cuando sólo afecta a una parte del cromosoma) o translocaciones (cambios en la localización de fragmentos cromosómicos) de los cromosomas estudiados.

Los resultados de la prueba son confidenciales y sólo se darán a conocer a su médico o a otro profesional que intervenga en su atención médica, a menos que la comunicación de ésta información se requiera por una autoridad judicial o administrativa competente, por la ley, y/o que lo autorice la legislación aplicable.

Las muestras sobrantes se destruirán aproximadamente a las 30 semanas de realizada la prueba y no se utilizarán para ningún otro fin.

De acuerdo con la ley 41/2002, reguladora de la Autonomía del Paciente y la Ley 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantías de los derechos digitales, el Dr/a solicitante del test debe estar en posesión del consentimiento escrito del paciente (y/o sus representantes legales) para la realización de este test y el tratamiento de sus datos personales.

La información recopilada en este documento se digitalizará incorporándola a su Historia Clínica en el Hospital.





Declaración y firma

En a de de 2.0

Dña..... de..... años de edad, con
DN.....y domicilio

en....., calle N°....., C P..... declaro que he sido informada por el Dr./ Dra del estudio genético que se va a realizar en la sangre periférica que se me va a extraer, de los riesgos que comporta su realización o no, así como de las posibles alternativas y limitaciones, que me ha respondido a todas mis preguntas y he comprendido las explicaciones que se me han dado.

Asimismo, estoy de acuerdo en proporcionar la información relevante del embarazo y acepto que dicha muestra sea empleada para el estudio genético solicitado. También estoy de acuerdo en el uso de mi información clínica por mi médico y/o el laboratorio con el propósito de la auditoría, control de calidad e investigación, siempre que quede anónima y no identificable en el análisis de datos y que todas la información personal se elimine de los informes o publicaciones.

La institución expone que:

- Garantiza la protección, en todo momento, de la confidencialidad de la usuaria y de la información originada durante el proceso, de conformidad con la normativa vigente en materia de protección de datos Reglamento Europeo(EU) 679 / 2016 y la ley 3 / 2018 de 5 de diciembre, del Reglamento Protección de Datos Personales y garantías de los derechos digitales.
- El titular de los datos CONSIENTE que éstos sean incorporados a los ficheros bajo la responsabilidad de la Institución para el correcto desarrollo del servicio solicitado. De igual modo, todas la personas reseñadas en este documento, podrán ejercer su derecho de oposición, acceso, rectificación y cancelación, mediante un escrito dirigido a la Unidad de Atención al Paciente del Centro donde se realice la extracción sanguínea
- Esta prueba no descarta cualquier otra patología no incluida en este estudio o ligadas a las limitaciones propias de la técnica utilizada

Firma de la solicitante

Firma del facultativo / a

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Dª..... con DNI

he decidido REVOCAR el consentimiento para la realización de la prueba referida en este documento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto tenga ninguna repercusión en la asistencia médica que reciba o pueda recibir

En..... a de de 2.

Firma de la solicitante

Firma del facultativo / a

ANEXO V

Informe de laboratorio de Test Prenatal No Invasivo



INFORME DE LABORATORIOS

Análítica solicitada en H. U. Río Hortega



Nombre:	Nº petición:	Cama:
Apellidos:	Doctor:	
Fecha nacimiento:	Origen:	
Nº Historia:		
Nº Seg. S.:	Recepción:	
Nº Tarj. sanitaria:	Diagnóstico:	

BIOQUÍMICA

CRIBADO PRENATAL NO INVASIVO *Facultativo Responsable:*

CRIBADO PRENATAL NO INVASIVO DE ANEUPLOIDÍAS EN SANGRE MATERNA

Fración fetal libre (%) **7**

Anomalías: **Bajo riesgo de aneuploidías para todos los cromosomas estudiados (13, 18 y 21)**

Sexo cromosómico **Femenino**

Nº fetos: **1**

METODOLOGIA EMPLEADA

Análisis de ADN fetal libre circulante mediante MPS (Massive Parallel Sequencing) del genoma completo, en el Secuenciador Illumina NexSeq 500 y análisis bioinformático de última generación.

Kit empleado: VeriSeq NIPT Assay

Versión del ensayo: 1.1.0

Versión del software: v 2.0.0

Software de análisis: VeriSeq NIPT CD-IVD

Observaciones:

El método utilizado es un test de laboratorio que analiza, a partir del ADN liberado por la placenta en sangre materna, el riesgo de existencia de aneuploidias en los cromosomas 13, 18 y 21 en el feto. Este test presenta los siguientes rendimientos:

Cromosoma	Sensibilidad	Especificidad
21	>99.9% (130/130)	99.9% (1982/1984)
18	>99.9% (41/41)	99.9% (1995/1997)
13	>99.9% (26/26)	99.9% (2000/2002)
Monosomía X	95.0%(19/20)	99.9% (1961/1963)
XX	>99.9% (995/995)	>99.8% (995/997)
XY	>99.9% (966/966)	>99.9% (966/966)

Este test es válido en caso de Fecundación in vitro y en gestaciones procedentes de donación de ovocitos. El test prenatal no invasivo (TPNI) basado en el análisis de ADN fetal libre circulante es una prueba de cribado, no diagnóstica. El test no debe ser usado aisladamente durante el diagnóstico. Pruebas complementarias adicionales son necesarias antes de tomar una decisión irreversible sobre el embarazo. Un resultado de alto riesgo debe ser confirmado a partir de una muestra de líquido amniótico.

Limitaciones:

Este test está diseñado como un método de cribado para aneuploidías cromosómicas y esta validado para los cromosomas 13, 18, 21, X e Y. La fracción fetal que se estima como limitante es el 2.8% aunque no se descartan muestras con fracciones fetales inferiores si el número de lecturas obtenidas es suficiente. Ha sido validado para embarazos simples y gemelares de edad gestacional igual o superior a 10 semanas. Actualmente, en los embarazos gemelares no es posible detectar aneuploidias de los cromosomas sexuales. Mediante el test utilizado no se detectan otras posibles alteraciones cromosómicas, subcromosómicas o genéticas. Un falso positivo o negativo puede ser debido a la presencia de alteraciones cromosómicas maternas, un alto índice de masa corporal materna (IMC), mosaicismo confinado a placenta o a la existencia de un gemelo evanescente y circunstancias donde está presente ADN de origen exógeno.