



Colegio Mexicano  
de Especialistas  
en Ginecología  
y Obstetricia

# 14. Tamiz prenatal mediante marcadores bioquímicos del primer y segundo trimestres y ADN fetal libre en sangre materna.

## Guía de práctica clínica

**Última búsqueda de la información:** septiembre 2014

**Elaboración:** octubre 2014

**Próxima actualización:** 2017

**Institución responsable:** Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia

**COORDINADORA DEL GRUPO**

**Dora Gilda Mayén Molina**

Especialista en Genética Médica (UNAM), Maestra en Ciencias Médicas (UNAM), candidata al doctorado en Ciencias de la Salud por la Universidad Anáhuac. Certificada por el Consejo Mexicano de Genética A.C. Jefa de la Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas. Coordinadora del Capítulo de Genética del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia.

**AUTORES**

**Dora Gilda Mayén Molina**

**Mariana Hernández Gómez**

Especialista en Genética Médica (UNAM), certificada por el Consejo Mexicano de Genética. Alta especialidad en Genética Perinatal del INPer. Médica adscrita a la Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas. Miembro asociado del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C. Profesor de Pregrado en la Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac.

**REVISORES INTERNOS**

**Liliana Fernández Hernández**

Especialista en Genética Médica (UNAM), certificada por el Consejo Mexicano de Genética A.C. Alta especialidad en Genética Perinatal del INPer. Miembro asociado del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C. Profesora de Pregrado, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac.

**Daniela Medina Castro**

Especialista en Genética Médica (UNAM) certificada por el Consejo Mexicano de Genética. Alta especialidad en Genética Perinatal del INPer. Médico Asociado del Hospital Español de México. Médico genetista de clínica HISPAREP. Médico interconsultante CRIT Nezahualcóyotl. Miembro del Colegio Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Profesora del curso de genética de Ginecología y Pediatría del Hospital Español de México.

**REVISOR EXTERNO**

**Ricardo García Cavazos**

Biólogo por la Universidad Autónoma de León, Maestro en Ciencias Morfológicas con especialidad en Embriología, médico cirujano y partero por la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, especialidad en Genética Médica en el Hospital General de México y certificado por el Consejo de Genética, Director General del Centro Nacional de Equidad y Género y Salud Reproductiva.

## ASESOR METODOLÓGICO

**Héctor A Baptista González**

Hematólogo certificado por el Consejo Mexicano de Hematología. Maestría en Investigación Clínica. Doctorado en Ciencias Químico Biológicas. Director de Investigación del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Fundación Clínica Médica Sur.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado. El financiamiento de esta *Guía de práctica clínica* fue totalmente cubierto por el COMEGO y los autores participantes.

## CONTENIDO

Resumen.....	341
Resumen de las recomendaciones.....	342
Introducción.....	343
Objetivos de la guía.....	346
Alcance de la guía.....	347
Material y métodos.....	347
Resultados.....	348
Recomendaciones.....	349
Referencias.....	357
Anexos.....	358

## RESUMEN

### Tamiz prenatal mediante marcadores bioquímicos del primer y segundo trimestres y ADN fetal libre en sangre materna. Guía de práctica clínica

**Introducción:** en los países en vías de desarrollo antes de ofrecer un diagnóstico prenatal invasivo, los sistemas de salud brindan un tamiz prenatal de las aneuploidías más frecuentes. Debido al riesgo que implican las técnicas invasivas existe un interés creciente por incorporar a la práctica clínica las técnicas de detección no invasivas para aneuploidías que puedan realizarse a una edad gestacional temprana.

**Objetivo:** definir cuándo se recomienda utilizar el tamiz prenatal para la detección de las aneuploidías más frecuentes, como las trisomías 21, 18, 13 y los defectos abiertos del tubo neural y para la incorporación de la prueba fetal no invasiva en el ADN fetal libre en sangre materna (cffDNA, por sus siglas en inglés).

**Material y método:** se conformó un grupo de expertos en el tema que seleccionó las preguntas clínicas relevantes. Para identificar las fuentes de información primaria y secundaria se consultaron bases de datos electrónicas con información emitida entre 2008 y 2014. Mediante la metodología GRADE se evaluó el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

**Resultados:** el grupo de trabajo identificó 6 preguntas clínicas relevantes que generaron 18 recomendaciones.

**Conclusiones:** hay evidencia suficiente para señalar que las pruebas de tamiz son herramientas adecuadas para identificar embarazos de alto riesgo para trisomías 21, 18, 13 y defectos abiertos del tubo neural. Las recomendaciones se basan en el supuesto de un aseguramiento de la calidad permanente de las pruebas bioquímicas, fetal no invasiva e interpretación de los datos. Los programas de tamiz prenatal deben asegurar el respeto a la autonomía de las pacientes, la accesibilidad y disponibilidad de las pruebas diagnósticas prenatales: amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales en el tiempo adecuado para obtener el diagnóstico definitivo antes de la semana 20 de la gestación.

**Palabras clave:** tamiz prenatal, marcadores bioquímicos, prueba prenatal no invasiva (NIPT, por sus siglas en inglés), ADN libre fetal (cffDNA, por sus siglas en inglés).

## ABSTRACT

### Prenatal screening by biochemical markers of first and second trimester and free fetal DNA in maternal blood. Clinical practice guideline

**Introduction:** In developing countries, health systems offer prenatal screening for the most common aneuploidies before offering invasive prenatal diagnosis. Because of the risk associated with invasive procedures, there is growing

interest in incorporating the techniques of non-invasive aneuploidy detection for clinical practice that can be performed at an early gestational age.

**Objective:** To define recommendations for the use of prenatal screening in detecting the most frequent aneuploidies (trisomies 21, 18, 13) and open neural tube defects (NTDs) and for incorporating testing of Free Fetal DNA (cffDNA) in maternal blood by the non-invasive prenatal test (NIPT).

**Material and methods:** A group of experts selected relevant clinical questions. They consulted electronic databases to identify primary and secondary sources of information issued between 2008 and 2014. The level of evidence and strength of recommendations was evaluated using GRADE methodology.

**Results:** The working group identified six relevant clinical questions that generated eighteen recommendations.

**Conclusions:** There is enough evidence to indicate that screening tests are suitable for identifying women at high risk for trisomies 21, 18, 13 and NTDs. Recommendations are based on the assumption of a continuous quality assurance, both biochemical tests, NIPT and interpretation of data. Prenatal screening programs should ensure respect for the autonomy of patients as well as the accessibility and availability of prenatal diagnostic tests: amniocentesis or chorionic villus sampling (CVS) at the right time to get a definitive diagnosis before 20 weeks of gestational age.

**Key words:** Prenatal screening, Biochemical markers, Non-invasive prenatal test (NIPT), Cell free fetal DNA (cffDNA).

## RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

1. Toda mujer embarazada, independientemente de su edad y durante la primera mitad del embarazo, debe tener acceso a pruebas de tamiz prenatal del primer y segundo trimestres para las aneuploidías fetales de mayor trascendencia clínica y para defectos abiertos del tubo neural.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

2. En la población general, independientemente de su edad, cuando la mujer embarazada se encuentra entre las 11.0 y 13.6 semanas de gestación, el estudio apropiado es el doble marcador combinado y cuando la edad gestacional es mayor de 14.0 y menor de 20.6 semanas, el cuádruple marcador es el indicado, previo asesoramiento y consentimiento informado.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

3. En la mujer embarazada con factores de riesgo para aneuploidía fetal, que no desea realizarse estudios invasivos, deberá individualizarse la decisión del tipo de tamiz prenatal de acuerdo con la edad gestacional y recibir asesoramiento genético respecto de las expectativas y limitaciones de estos estudios.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

4. La combinación del tamiz prenatal bioquímico y el estudio ultrasonográfico en el primer o segundo trimestres del embarazo aumenta la tasa de detección.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

5. El tamiz integrado debe emplearse en los centros donde está disponible y que cuenten con la experiencia en su aplicación; cuando el tamiz es secuencial escalonado solo deben proporcionarse resultados parciales.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

6. Cuando el resultado del tamiz es de riesgo alto para aneuploidías, es necesaria la confirmación con cariotipo fetal mediante pruebas diagnósticas, antes de la toma de decisiones obstétricas.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

7. La prueba prenatal no invasiva (NIPT) en sangre materna no debe ofrecerse como parte del tamiz prenatal convencional y no sustituye a los marcadores ultrasonográficos.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

8. La prueba prenatal no invasiva de ADN fetal libre de células con secuenciación masiva en paralelo (MPS) debe ofrecerse a toda mujer con un riesgo alto para aneuploidías y trisomías 21, 18 y 13.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

9. Antes de realizar la prueba prenatal no invasiva en sangre materna debe ofrecerse asesoramiento genético que incluya los beneficios y limitaciones de la prueba.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

10. La prueba prenatal no invasiva (NIPT) en sangre materna debe ofrecerse entre las semanas 10 y 20 de la gestación, para permitir el tiempo óptimo para la confirmación de los resultados de alto riesgo. El ofrecimiento de este estudio después de la semana 20 dependerá de los juicios y valores de cada pareja, si desea obtener información referente al riesgo, conducta obstétrica y pediátrica al momento del nacimiento.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

11. Ante un resultado de alto riesgo de la prueba prenatal no invasiva en sangre materna debe ofrecerse un método diagnóstico invasivo confirmatorio, como la amniocentesis, para realizar el cariotipo fetal, que se prefiere en vez de la biopsia de vellosidades coriales, dado el origen placentario del ADN

fetal libre de células (cffDNA) antes de tomar cualquier decisión obstétrica.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

12. A pesar de que la prueba prenatal no invasiva (NIPT) es prometedora como método de tamiz para trisomías 21,18 y 13, en este momento no debe ofrecerse a mujeres con bajo riesgo.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

13. Debido a que existe una relación inversa entre el IMC de la paciente y el porcentaje de ADN fetal libre de células (cffDNA) del que depende la obtención del resultado, cuando el índice de masa corporal (IMC) es mayor de 30 se recomienda realizar el estudio a mayor edad gestacional.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

14. La prueba prenatal no invasiva en sangre materna es útil para la detección temprana de sexo fetal a partir de la semana siete de gestación, con relevancia para las enfermedades ligadas al cromosoma X o con enfermedades como la hiperplasia suprarrenal congénita para su diagnóstico y tratamiento oportunos.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

15. En embarazo gemelar es posible realizar el tamiz combinado del primer trimestre considerando el antecedente o no del empleo de ICSI para considerar los factores de corrección necesarios en el programa de cálculo de riesgo.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

16. En embarazos triples o con un número mayor de fetos o cuando existe pérdida temprana de alguno de ellos sólo deben emplearse marcadores ultrasonográficos.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

17. En este momento no hay evidencia suficiente que apoye el uso de la prueba prenatal no invasiva (NIPT) en embarazos gemelares.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

18. El programa de tamiz prenatal integra diversos servicios de laboratorio, imagen y clínicos, debiendo contar con la certificación o acreditación actualizada de sus procesos y competencias documentadas.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

## INTRODUCCIÓN

En los países en vías de desarrollo los sistemas de salud ofrecen un tamiz prenatal en dos pasos, uno en el primer y otro en el segundo trimestre para las aneuploidías más

frecuentes, antes de establecer un diagnóstico prenatal invasivo. Hasta ahora se han desarrollado diversas modalidades de tamiz con el propósito de incrementar la tasa de detección y disminuir los falsos positivos; las principales propuestas se observan en el Cuadro 1 (Anexo 3). La eficacia relativa de esas se valora en función de la tasa de falsos positivos (1 a 5%) y de detección (75 a 90%). En la actualidad, la estimación del riesgo de aneuploidía fetal basada sólo en la edad materna no se justifica.<sup>1,2</sup>

El tamiz y el diagnóstico prenatal son parte del cuidado del embarazo en países que cuentan con este recurso. Esos estudios requieren asesoramiento pre y post-prueba por parte del médico especialista adiestrado en su interpretación, que explique los riesgos y beneficios de las pruebas y la posibilidad de encontrar falsos positivos y negativos. Por lo que se refiere a la autonomía de la mujer embarazada en relación con la aceptación o no de realizarse los estudios propuestos y el ofrecimiento de estos métodos debe ser independiente de su postura ante un resultado anormal. Esto para que pueda decidir después del asesoramiento realizarse o no el estudio de tamiz prenatal y, en caso de aceptarlo, será a través de consentimiento informado.

Los métodos de tamiz se basan, principalmente, en la detección de trisomía 21 (síndrome de Down). Si bien en la actualidad también se sabe que estas pruebas de tamiz del primer y segundo trimestres pueden detectar otras aneuploidías, alteraciones cromosómicas o genéticas, alteraciones estructurales fetales e incluso anticipar complicaciones del embarazo, como preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.<sup>3-5</sup>

En la actualidad, el método de tamiz más utilizado para establecer un riesgo individual para trisomía 21 es la prueba combinada del primer trimestre, que incluye dos marcadores séricos: la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y la fracción beta libre de la hormona gonadotropina coriónica (hCG $\beta$ ) combinados con la translucencia nucal, que se realiza entre las semanas 11.0 y 13.6 de la gestación, en algunos países el rango es entre 10.0 y 14.1 semanas de gestación.<sup>6</sup> La edad gestacional óptima es la semana 12.0, en la que es posible visualizar mejor la anatomía fetal para la medición de la translucencia nucal. En la actualidad no se considera suficiente recurrir solo a la translucencia nucal para estimar el riesgo.<sup>2</sup>

Durante el segundo trimestre, el estudio de tamiz bioquímico que proporciona mayor tasa de detección y menor número de falsos positivos es el cuádruple marcador, en el que se cuantifican alfa-fetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica (hCG) total, estriol no conjugado (uE3) e inhibina A dimérica. Esta prueba se realiza entre las semanas 14 a 20;<sup>6</sup> sin embargo, es mejor efectuarla entre las semanas 15 a 19 para que a través de la contribución de la AFP se detecten los defectos abiertos del tubo neural (Figura 1).<sup>2</sup>

Otro tipo de estudio es el tamiz integrado, al que se incorporan los resultados de los marcadores del primer y segundo trimestres, cuyas variantes son: secuencial, contingente y secuencial escalonado. El tamiz integrado tiene algunas desventajas, como el hecho de que la mujer embarazada requiera dos citas para la toma de la muestra para generar un resultado que se proporcionará hasta el segundo trimestre del embarazo y que al ser un procedimiento más complejo, el riesgo de errores clínicos sea mayor. En México hay poca experiencia en la interpretación y aplicación de este tipo de tamiz.<sup>6,7</sup> Recientemente se propuso el empleo del tamiz integrado contingente, en

donde inicialmente se realiza el doble marcador combinado y, en caso de riesgo alto, se efectúa la prueba fetal no invasiva (Figura 2).

El estudio ultrasonográfico del primer trimestre puede evitar la necesidad de estudios adicionales de tamiz en el segundo trimestre. Los marcadores más utilizados son: ausencia de hueso nasal, regurgitación tricuspídea determinada por la medición con Doppler pulsado y flujo sanguíneo anormal en el *ductus* venoso. El estudio ultrasonográfico del segundo trimestre también puede mejorar la tasa de detección obtenida con el cuádruple marcador, a través de tres marcadores en la cabeza fetal: grosor del pliegue nucal, longitud del hueso nasal y grosor pre-nasal. El marcador más utilizado es el primero y la utilidad de los otros dos marcadores está por establecerse.<sup>2</sup>

El ultrasonido estructural del segundo trimestre está indicado en mujeres que se realizaron tamiz del primer, segundo o ambos trimestres y puede recurrirse a él para modificar la estimación de riesgo de aneuploidía; sin embargo, en forma aislada este estudio no es efectivo como prueba de tamiz.

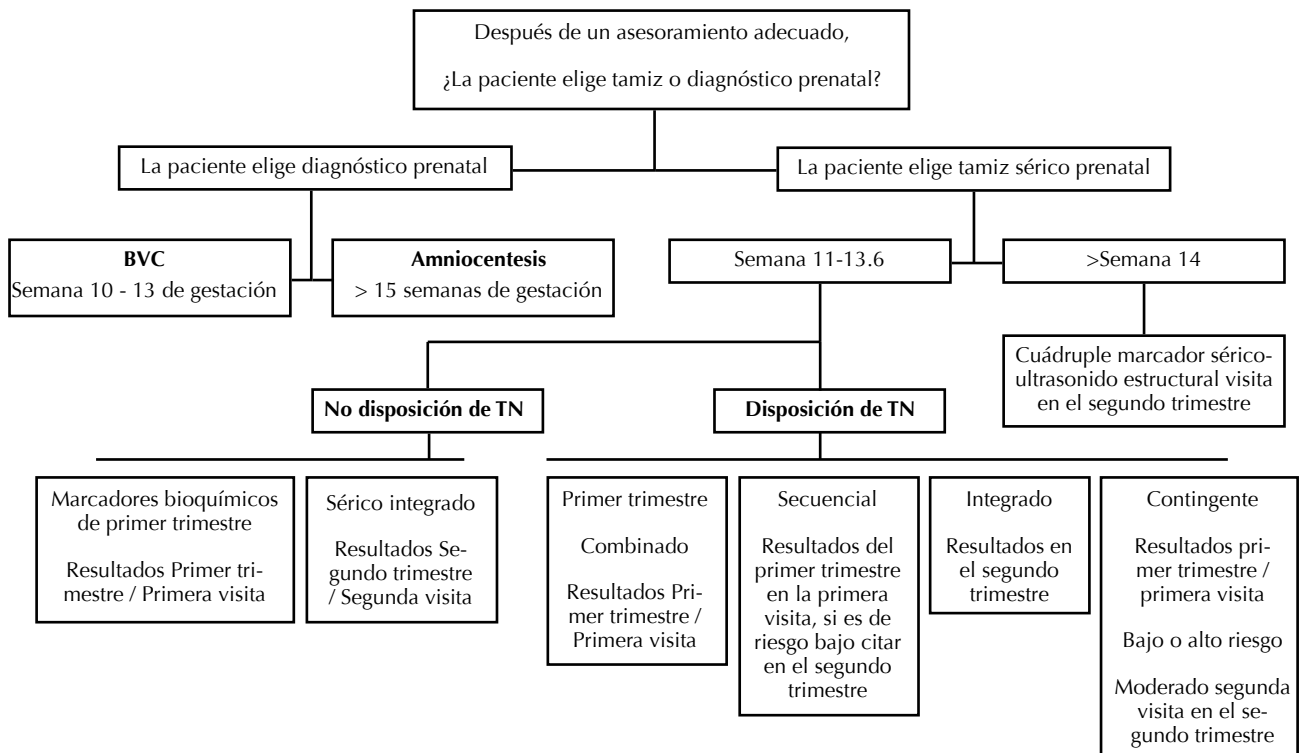
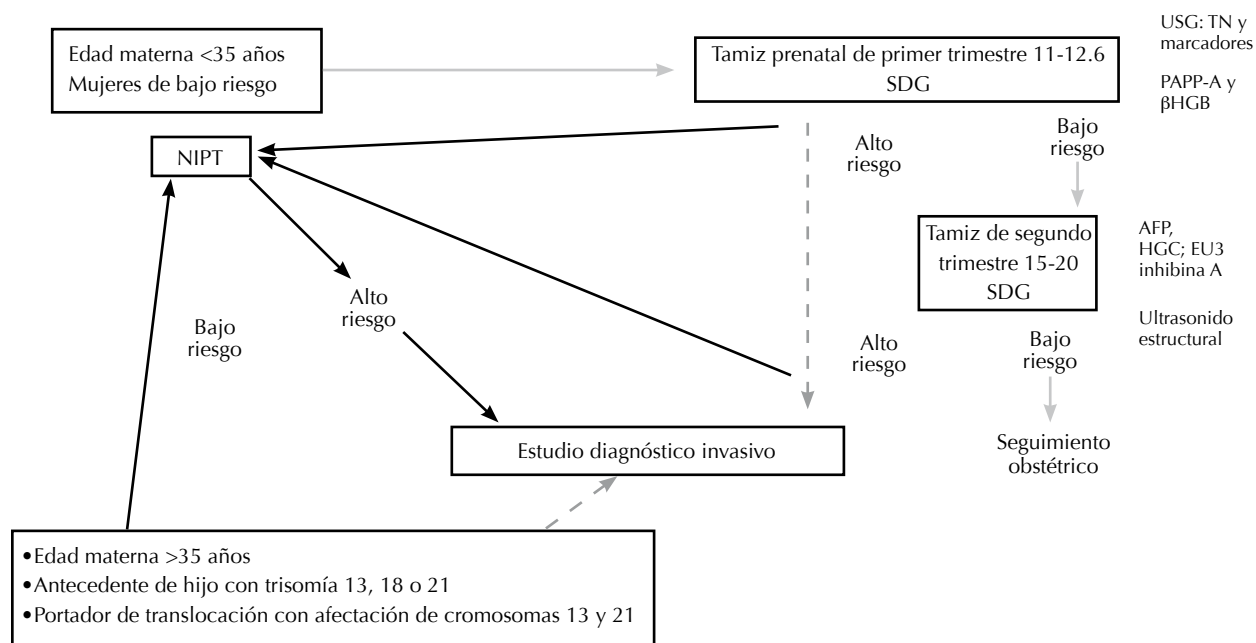


Figura 1. Árbol de decisiones entre las opciones de diagnóstico y tamiz prenatal



USG: ultrasonido gestacional; SDG: semanas de gestación; DIA: inhibina adimérica; UE3: estriol no conjugado; AFP: alfa-fetoproteína; HGC: gonadotropina coriónica total; BVC: biopsia de vellosidades coriales; TN: translucencia nucal.

Modificada de la referencia 12

**Figura 2.** Diagrama de flujo de tamiz prenatal

El ultrasonido “genético” requiere una resolución adecuada del equipo utilizado, experiencia del observador, tiempo dedicado al estudio y edad gestacional adecuada (18 a 23 semanas). En un metanálisis realizado a partir de 48 estudios con los siguientes criterios de inclusión: estudios realizados entre 1995 y 2012, reporte de incidencia de uno o más marcadores estructurales en fetos euploides y fetos con trisomía 21, edad gestacional mínima de 14 semanas y máxima de 24. La calidad e integridad del análisis se validó con PRISMA, mostraron que los marcadores estructurales, como foco ecogénico intracardiaco, ventriculomegalia, aumento del pliegue nucal, intestino hiperecogénico, hidronefrosis moderada, húmero corto, fémur corto y arteria subclavia aberrante derecha incrementan el riesgo de trisomía 21 y su ausencia disminuye esta posibilidad.

La ventriculomegalia, el pliegue nucal y la arteria subclavia aberrante derecha incrementan 3 a 4 veces el riesgo de trisomía 21 y la hipoplasia de hueso nasal y 6 a 7 veces más el riesgo de esta aneuploidía. Si bien en estos estudios llama la atención la heterogeneidad entre ellos por el operador que los realiza, la edad gestacional y el hecho de que algunos

estudios se enfocan en un solo marcador estructural, otros estudios lo hacen en diversos marcadores y las distintas definiciones empleadas para la definición de marcadores. A la fecha no hay estudios que sistemáticamente examinen la posible interrelación entre ellos, excepto la longitud de húmero y fémur que muestran una clara correlación en fetos euploides o aneuploides. Para la evaluación de estos marcadores estructurales se requiere que el estudio ultrasonográfico lo realicen operadores capacitados, certificados y con auditorías continuas por organismos con reconocimiento internacional.<sup>8</sup>

Desde el descubrimiento del ADN fetal libre en sangre materna (cffDNA) en 1997 por Lo y colaboradores, se ha explorado ampliamente la posibilidad de realizar una prueba prenatal no invasiva. El porcentaje de cffDNA representa una fracción de 6-10% del total de ADN libre en sangre materna en el primer y segundo trimestre, y alcanza hasta 10-20% en el tercer trimestre.<sup>9</sup> En el inicio la aplicación clínica fue para determinación del sexo fetal y de las alteraciones monogénicas, por eso se denominó diagnóstico prenatal no invasivo; en la actualidad, su utilidad se dirige

al análisis de aneuploidías, pero hasta este momento no se consideran pruebas diagnósticas sino de tamiz, por lo que se modificó el nombre a prueba fetal no invasiva (NIPT por sus siglas en inglés).<sup>10</sup>

Para el análisis del ADN fetal libre en sangre materna se han desarrollado diversas técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real para evaluar el incremento de la dosis de ciertos genes, evaluar polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) de genes que no se expresan en la madre y sólo son de origen placentario, como *PLAC 4*. Sin embargo, estas técnicas han tenido limitaciones técnicas para la evaluación de aneuploidías. Recientemente se introdujo la secuenciación masiva paralela (MPS, por sus siglas en inglés), que detecta el origen de cada secuencia amplificada y analiza la sobrerrepresentación o disminución de secuencias de cualquier cromosoma fetal en plasma materno; así, mediante un sistema analítico se infiere el complemento fetal de algunos cromosomas.<sup>9,11</sup>

Cuando la paciente tenga un riesgo *a priori* alto o incrementado por antecedentes personales de cromosomopatía o estudios de tamiz con riesgo alto, debe ofrecerse un método invasivo, como la amniocentesis para realizar cariotipo fetal. Si bien la biopsia de vellosidades coriales es un método disponible a menor edad gestacional, dado que el ADN fetal libre en sangre materna es de origen trofoblástico, se prefiere esperar a la amniocentesis que permite estudiar células que provienen directamente del feto. Las técnicas invasivas tienen riesgo de pérdida fetal en un rango de 0.6% en los siguientes 14 días del procedimiento y 2% durante todo el embarazo.<sup>12</sup> Debido a este riesgo hay interés en el desarrollo de técnicas de detección no invasivas para aneuploidías y que puedan efectuarse a edad gestacional temprana.

La indicación e interpretación de los estudios de tamiz en condiciones especiales del embarazo, como el obtenido mediante métodos de reproducción asistida y embarazos múltiples, requiere asesoramiento enfocado, principalmente, a la explicación de las limitaciones de estos estudios y valorar el beneficio o no de realizarlos. En el caso de los embarazos múltiples el riesgo de aneuploidía basado en marcadores séricos y translucencia nuchal tiene menor utilidad que en los embarazos únicos. En embarazos dobles es muy importante establecer la corionicidad a través de ultrasonido del primer trimestre: se asume que los embarazos monocoriónicos son monocigóticos con un

riesgo igual para cada feto y la mayoría de los dicoriónicos son dicigóticos y deben estimarse riesgos separados para cada feto. El tamiz del primer trimestre requiere la edad gestacional específica y factores de corrección. El tamiz del segundo trimestre tiene menor exactitud en embarazos múltiples. En embarazos triples o con mayor número de fetos o en caso de pérdida temprana de alguno de ellos solo deben emplearse marcadores ultrasonográficos. En embarazos gemelares aún no se ha validado la prueba fetal no invasiva.<sup>13</sup>

Con la aplicación de los estudios de tamiz bioquímico, ultrasonográfico y prueba fetal no invasiva se espera que disminuya el número de estudios invasivos, se elimine el riesgo de pérdida fetal que tanto la biopsia de vellosidades coriales como la amniocentesis implican.<sup>10</sup>

Debido a que hasta el momento en México no hay estudios del tema, las recomendaciones se emiten a partir de la información de publicaciones de estudios efectuados en otras poblaciones.

## OBJETIVOS DE LA GUÍA

- Definir lo que en México se recomienda para la utilización del tamiz prenatal en la detección de embarazos de alto riesgo de las aneuploidías más frecuentes: trisomía 21, 18 y 13, así como para defectos abiertos del tubo neural.
- Definir lo que en México se recomienda para la incorporación a la práctica clínica de la prueba de ADN fetal en sangre materna o prueba prenatal no invasiva (NIPT) como nuevo método de tamiz de las aneuploidías por autosomas más frecuentes, trisomías 21, 18 y 13 e identificación de sexo fetal.

Mejorar la calidad de la práctica clínica para mayor y mejor detección de las aneuploidías más comunes y defectos abiertos del tubo neural, a través del asesoramiento pre y postprueba y del consentimiento informado.

Considerar el papel del tamiz prenatal en la anticipación de complicaciones del embarazo.

Favorecer la actualización del conocimiento en relación con los estudios de tamiz prenatal disponibles en nuestro país.

## Alcance de la guía

Los pacientes que pueden beneficiarse de esta guía son las parejas en edad reproductiva y las mujeres embarazadas entre las 10.0 y las 20.0 semanas de gestación. Esta guía podrán consultarla: personal de salud como los médicos especialistas en Ginecoobstetricia, Medicina Materno Fetal, Ultrasonido, Genética, Perinatología y enfermeras del área de Ginecoobstetricia.

## Limitaciones de la guía

En cuanto a la prueba de ADN fetal en sangre materna sólo haremos referencia a su empleo como prueba de tamiz para las principales aneuploidías por autosomas: trisomías 21, 18 y 13 y detección de sexo fetal y no incluirá su uso como prueba diagnóstica para patología monogénica o algunas otras alteraciones genéticas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se conformó un grupo de expertos interesados en el tema de tamiz prenatal mediante marcadores bioquímicos que cuentan con reconocimiento entre sus pares y son líderes de opinión. El grupo se capacitó para uniformar la metodología de búsqueda de la información, estratificación y evaluación.

Por consenso de los expertos participantes se establecieron los temas de interés relacionados con tamiz prenatal mediante marcadores bioquímicos, se formularon las preguntas relevantes para integrar esta guía. Para precisar el contexto clínico aplicable a la práctica cotidiana se seleccionó la modalidad de pregunta clínica. Se presenta en el orden de pregunta clínica, síntesis de la evidencia y el texto de la recomendación, acotando el nivel de evidencia, grado de recomendación y cita bibliográfica que lo soporta.

Todos los participantes se capacitaron en la estrategia de búsqueda electrónica en bases de datos, jerarquías de evaluación de la evidencia científica y principios de elaboración de guías de práctica clínica, para unificar criterios y disminuir la variabilidad en la búsqueda de la información y su interpretación en la calidad de la evidencia científica bajo la estrategia GRADE y la adaptación al contexto local.

Se buscaron las palabras clave mediante la herramienta de PubMed MeSH (*Medical subject Headings*, por sus siglas en inglés) *Genetic Screening, Prenatal Diagnosis and Biological Markers, Maternal Serum Biomarkers. Cell-free fetal DNA, Trisomy 21*.

## Criterios de inclusión

Para las fuentes de información secundaria (guías, meta-análisis, revisiones sistemáticas) se restringió la búsqueda a documentos emitidos de 2008 a la fecha. En la evaluación de las guías de práctica clínica se identificó la vigencia del documento y que las recomendaciones señalaran, explícitamente, el grado de recomendación, nivel de evidencia y bibliografía que la soporta, con las fuentes de información primaria (estudios clínicos controlados). Las publicaciones se obtuvieron en texto completo.

## Criterios de exclusión

Los estudios que no respondieron las preguntas clínicas relevantes, con datos incompletos o artículos no disponibles, aún después de contactar a los autores o editores.

## Criterios de eliminación

Estudios cuyas variables no correspondieron al interés de las preguntas clínicas relevantes, y las recomendaciones o conclusiones no fueran aplicables a nuestra población en edad reproductiva.

## Modalidad de interpretación y síntesis de datos

Para esta edición de las Guías de Práctica Clínica se empleó la metodología GRADE, propuesta por el grupo internacional de trabajo colaborativo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>), que es una colaboración informal entre personas interesadas en abordar las deficiencias de los actuales sistemas de clasificación en la atención sanitaria. Su objetivo es desarrollar un método común y razonable para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. La calidad de la evidencia para cada resultado importante se determina con base en la consideración de sus componentes básicos (diseño del estudio, calidad, consistencia y la valoración si la evidencia es directa o indirecta).



Las etapas para la elaboración de las recomendaciones GRADE se establecieron de la siguiente manera:

- a Evaluación de la pertinencia de actualización de la guía.
- b Identificación de los documentos de información secundaria (revisiones sistemáticas, metanálisis) o, en su caso, documentos primarios (estudios clínicos).
- c Revisión, modificación o elaboración de las preguntas clínicas estructuradas.
- d Formulación de la síntesis de la evidencia.
- e Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones.

Para la clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, derivada de la búsqueda de fuentes de información secundaria, se identificaron, evaluaron y seleccionaron los documentos que contuvieran la aplicación del criterio GRADE. Si el documento carecía de tal información se procedió al desarrollo de la metodología GRADE de la siguiente manera:

- Elaboración de la tabla con el resumen de los resultados clínicos importantes para el paciente, de acuerdo con la comparación de cada intervención.
- Establecimiento de la importancia relativa contenida en la tabla de síntesis de la evidencia con los resultados importantes.
- Evaluación de la calidad global de la evidencia a partir de los resultados, con base en los de calidad más baja para los resultados clase. Estos datos provienen de la evaluación individual de cada estudio incluido en el análisis, pudiendo ser muy alta, alta, moderada, baja o muy baja.
- Balance de riesgos y beneficios clasificados como beneficios netos, beneficios con aceptación de riesgos, beneficios inciertos con aceptación de los riesgos y ausencia de beneficios netos.
- Fuerza de la recomendación. En este punto se consideró como fuertemente recomendable o débilmente recomendable cada intervención analizada, señalando la dirección de la recomendación en contra o a favor de la intervención. De esta manera se identificaron cuatro recomendaciones en este criterio, de acuerdo con el sentido de la pregunta clínica estructurada: fuertemente recomendable a favor de la intervención, fuer-

temente recomendable en contra de la intervención, débilmente recomendable a favor de la intervención y débilmente recomendable en contra de la intervención.

La fuerza de la recomendación se interpreta de acuerdo con los usuarios del documento.

Las implicaciones de una recomendación fuerte para los clínicos debe interpretarse como que la mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada. Mientras que los administradores o gestores de salud, la interpretan como que la recomendación puede ser adoptada como política de salud en la mayor parte de las situaciones.

Las implicaciones de una recomendación débil para los clínicos significa que se reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias. Mientras que para los gestores o administradores de la salud señalan la existencia de la necesidad de un debate importante con la participación de los grupos de interés.

### Interpretación del nivel de evidencia

La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se inscriben al final de cada recomendación emitida. Las referencias bibliográficas que le dan sustento a la recomendación se incluyeron en la síntesis de la evidencia. Para fines de lectura y presentación, los autores seleccionaron las intervenciones que debieran ser presentadas en tablas de síntesis de evidencia de los resultados importantes de las intervenciones evaluadas.

La metodología en extenso del protocolo de actualización de las Guías de Práctica Clínica se describe en detalle en el capítulo introductorio de estas mismas guías.

## RESULTADOS

*1. ¿Tiene repercusión clínica el tamiz bioquímico prenatal para aneuploidías fetales y defectos abiertos del tubo neural en la mujer embarazada con bajo riesgo?*

## Síntesis de la evidencia

El tamiz y el diagnóstico prenatal son parte del cuidado del embarazo en países que cuentan con este recurso.<sup>2</sup> Esos estudios requieren asesoramiento pre y postprueba por parte del médico especialista adiestrado en su interpretación, explicación de los riesgos y beneficios de las pruebas propuestas y la posibilidad de encontrar falsos positivos y negativos, en referencia a la autonomía de la paciente respecto de realizarse o no los estudios propuestos. La accesibilidad de la mujer embarazada a estos métodos debe ser independiente de su postura ante un resultado anormal, de tal manera que pueda decidir, después del asesoramiento, realizarse o no el estudio de tamiz prenatal y, en caso de aceptarlo, será mediante consentimiento informado.<sup>1,2</sup>

La evaluación del riesgo fetal de aneuploidía se basa, principalmente, en la detección de trisomía 21 (síndrome de Down). Wald y colaboradores realizaron un ensayo prospectivo de estudios de tamiz del primer y segundo trimestres para detección de síndrome de Down a través de marcadores en suero, orina y ultrasonido (SURUSS, por sus siglas en inglés) en mujeres embarazadas entre 8 y 14 semanas de gestación, en quienes se realizaron los siguientes estudios: prueba combinada del primer trimestre (PAPP-A, beta hCG y translucencia nugal), cuádruple marcador (alfa-feto proteína, hCG total, estriol no conjugado e inhibina A) y biomarcadores en orina como antígeno trofoblástico, hCG beta y total y se llevó a cabo el seguimiento hasta la terminación del embarazo. Los resultados se obtuvieron en 47,053 embarazos con feto único y 101 embarazos con síndrome de Down. Se realizaron estudios de eficacia, seguridad y costo beneficio, en donde se concluyó que el desempeño del tamiz del primer trimestre es similar al del segundo trimestre y cuya tasa de detección se incrementa cuando se emplean en forma conjunta como un tamiz integrado, que se consideró el método más efectivo de tamiz junto con la translucencia nugal, seguido por el tamiz integrado bioquímico. El cuádruple marcador se empleará cuando la mujer embarazada inicia su cuidado prenatal hasta el segundo trimestre y la prueba combinada del primer trimestre cuando ésta sea la elección de la paciente. Con una tasa de detección estable el costo-beneficio de estas cuatro pruebas es similar y ninguna debe emplearse sin

considerar la edad materna porque esto aumentaría el número de procedimientos invasivos sin incremento de la tasa de síndrome de Down.

Estos estudios también han mostrado utilidad para otras aneuploidías, como la trisomía 18 o 13 aun cuando es menor.<sup>6</sup> También es posible detectar otras alteraciones cromosómicas o genéticas, alteraciones estructurales fetales e incluso anticipar complicaciones del embarazo, como preeclampsia o retardo en el crecimiento intrauterino.<sup>1,3,4,7</sup>

## RECOMENDACIÓN

1. Toda mujer embarazada, independientemente de su edad y durante la primera mitad del embarazo, debe tener acceso a pruebas de tamiz prenatal del primer y segundo trimestres para las aneuploidías fetales de mayor trascendencia clínica y para defectos abiertos del tubo neural.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

**II. ¿Cuál de las pruebas de tamiz bioquímico en sangre materna tiene mayor utilidad en la mujer embarazada, independientemente de sus antecedentes?**

## Síntesis de la evidencia

El método de tamiz bioquímico y ultrasonográfico óptimo en cada mujer embarazada dependerá de la edad gestacional y de la disponibilidad del estudio, aunque entre más temprano se realice mayor será su utilidad.

Durante el primer trimestre, el estudio de *doble marcador combinado* que incluye la cuantificación bioquímica de hCG beta y PAPP-A y la medición de la translucencia nugal, se realiza entre las 10.0 y las 14.1 semanas de gestación; su tasa de detección es mayor al 90% y la de falsos positivos menor a 2%.<sup>6</sup> Los marcadores bioquímicos del primer trimestre no deben ofrecerse como tamiz sin la translucencia nugal realizada por médicos especialistas capacitados y certificados para dar este servicio, y que cuenten con un sistema de aseguramiento de la calidad vigente. La translucencia nugal no debe usarse como método de tamiz sin los marcadores bioquímicos.

A las mujeres a quienes se realice tamiz del primer trimestre deberá ofrecerse en el segundo trimestre un ultrasonido para detección de defectos abiertos del tubo neural y marcadores fetales estructurales, que cuando los hay incrementan el riesgo de aneuploidía y su ausencia disminuye esta posibilidad, como la ventriculomegalia, pliegue nucal, arteria subclavia aberrante derecha que se ha reportado incrementan de 3 a 4 veces el riesgo de trisomía 21 y la hipoplasia de hueso nasal que ha mostrado un incremento para esta aneuploidía incluso de 6 a 7 veces.<sup>8,14</sup>

Si la edad gestacional es mayor de 13 semanas 6 días o el tamiz del primer trimestre o la biopsia de vellosidades coriales no están disponibles, deberá utilizarse el cuádruple marcador del segundo trimestre, que se realiza entre las semanas 14 y 20 de la gestación, aunque se prefiere entre las semanas 15 a 19, que es el momento óptimo para detectar defectos abiertos del tubo neural. La tasa de detección es mayor a 75% y la de falsos positivos menor a 3%.<sup>6</sup>

Otro tipo de estudio es el tamiz integrado, en donde se incorporan los resultados de los marcadores del primer y segundo trimestres, cuyas variantes son: secuencial, contingente y secuencial escalonado. El tamiz integrado tiene algunas desventajas, como el hecho de que la mujer embarazada requiera dos citas para toma de muestra para obtener un resultado, que éste se obtenga hasta el segundo trimestre del embarazo y que al ser un procedimiento complejo, el riesgo de errores sea mayor. En México hay poca experiencia en la interpretación y aplicación de este tipo de tamiz.<sup>6,7</sup>

## RECOMENDACIONES

- En la población general, independientemente de su edad, cuando la mujer embarazada se encuentra entre las 11.0 y 13.6 semanas de gestación, el estudio apropiado es el doble marcador combinado y cuando la edad gestacional es mayor de 14.0 y menor de 20.6 semanas, el cuádruple marcador es el indicado, previo asesoramiento y consentimiento informado.  
**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**
- En la mujer embarazada con factores de riesgo para aneuploidía fetal, que no desea realizarse estudios invasivos, deberá individualizarse la decisión del tipo de tamiz prenatal de acuerdo con la

edad gestacional y recibir asesoramiento genético respecto de las expectativas y limitaciones de estos estudios.

### **Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

- La combinación del tamiz prenatal bioquímico y el estudio ultrasonográfico en el primer o segundo trimestres del embarazo aumenta la tasa de detección.

### **Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

- El tamiz integrado debe emplearse en los centros donde esté disponible y tengan experiencia en su aplicación; cuando el tamiz es secuencial escalonado solo deben proporcionarse resultados parciales.

### **Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

- Cuando el resultado del tamiz es de riesgo alto para aneuploidías, es necesaria la confirmación con cariotipo fetal mediante pruebas diagnósticas invasivas, antes de la toma de decisiones obstétricas.

### **Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

## *III. ¿La prueba de ADN fetal libre (NIPT) de células (prueba fetal no invasiva) tiene un impacto clínico favorable para la detección de aneuploidías en la mujer embarazada, independientemente de su riesgo perinatal?*

### **Síntesis de la evidencia**

En la actualidad, el estudio de ADN fetal libre de células se utiliza como una prueba de tamiz para aneuploidías, y no debe considerarse una prueba diagnóstica.<sup>11,15</sup> El ADN fetal libre de células circulantes es, aproximadamente, de 3-13% del total de ADN materno, proviene sobre todo de la placenta y se elimina rápidamente después del nacimiento. Recientemente, el cffADN se ha utilizado para evaluar mujeres con riesgo alto para aneuploidía fetal. Esta técnica se ha validado mediante el empleo de la secuenciación masiva paralela (MPS, por sus siglas en inglés), técnica con gran sensibilidad para la amplificación de millones de fragmentos de ADN que permite la evaluación, hasta el momento, de las trisomías 21, 18 y 13. El resultado se obtiene, aproximadamente, en una semana a partir de la semana 10 de gestación.<sup>16,17</sup>

Los estudios retrospectivos que emplearon muestras almacenadas de mujeres con riesgo elevado para alguna de estas aneuploidías (trisomías 21, 18 y 13) han demostrado una tasa de detección mayor de 98% con una tasa muy baja de falsos positivos (TFP), menor a 0.5%. Sin embargo, diferentes estudios mostraron variación en los niveles de sensibilidad (58.82-100%) y especificidad (83.3-100%).<sup>16,18</sup>

No ha sido posible unificar los resultados obtenidos porque se han utilizado diferentes técnicas moleculares, porque aunque la mayor parte de los estudios se basan en secuenciación masiva en paralelo, existe una técnica en la que la amplificación se efectúa de forma generalizada; es decir, se amplifica todo el ADN y materno libre y la técnica “*shotgun*” en la que sólo se amplifican las secuencias cromosómicas de interés (cromosomas 13,18,21,X,Y) que aporta mayor eficiencia de la prueba, aunque deja de lado el análisis de otros cromosomas. En ambos casos, después se categoriza y se cuentan (“counting”) las secuencias de los cromosomas específicos y, si existe un aumento en la representación normal (disómica) de una secuencia, el resultado se emite como un resultado de riesgo alto para una trisomía de cierto cromosoma.<sup>11,19,20</sup>

El análisis de los datos obtenidos y los diferentes puntos de corte para seleccionar a las mujeres con alto riesgo varían de un estudio a otro. El tipo de análisis es, quizá, más importante que la técnica específica de secuenciación masiva que se utilice. Se han empleado diferentes abordajes, como Z-Score, que refleja la desviación estándar de la proporción de lectura de un cromosoma determinado, pero no considera la diferencia del contenido de guanina y citosina; Z-Score con corrección de guanina y citosina (GC), con la que se elimina el sesgo por la proporción de guanina y citosina contenida en cada cromosoma. Con Z-Score con corrección de guanina y citosina y empleo de controles internos se logran tasas de detección de 100% para trisomías 21,18 y 13. El valor normalizado de cromosomas ayuda a eliminar la variación intra e inter secuenciación y, finalmente, la de soporte parental que, a diferencia de los análisis previos que son cualitativos, ésta se basa en la medición de SNPs, que mide *loci* polimórficos e incorpora la información materna y paterna mediante el empleo de microarreglos, técnica que permite disminuir la variabilidad en la detección entre cromosomas y requiere menor fracción de ADN fetal libre de células.<sup>11,21</sup>

Los estudios más grandes que aplicaron una técnica de secuenciación masiva en paralelo dirigida a secuencias específicas de los cromosomas de mayor interés clínico, mostraron mayor sensibilidad (98.58-100%) y especificidad (97.95-100%), combinada con un estrecho intervalo de confianza de 95%. Se calcularon los valores predictivos positivos y negativos de la prueba para diferentes prevalencias: grupo de alto riesgo (1:200) y dos grupos de bajo riesgo (1:380 y 1:1500). En los estudios evaluados, debido a la baja prevalencia de trisomía 21 y a su alta sensibilidad, los valores predictivos negativos fueron excelentes (100%). Sin embargo, los valores predictivos positivos mostraron una gran variabilidad, con un rango de 19.3 a 100% para el grupo de alto riesgo (1:200), 11.2 a 100% para el grupo de riesgo bajo (1:380) y 3.1 a 100% para el segundo grupo de bajo riesgo de 1:1500.<sup>9</sup>

Debido a que la especificidad y sensibilidad no son uniformes para todos los cromosomas analizados, por el contenido de GC en cada región<sup>11,15</sup> la tasa de detección para trisomía 21 está alrededor de 99-100%, para trisomía 18 es de 97-100% y para trisomía 13 de 79-92%, que es la más baja. Con las técnicas más recientes que emplean *loci* polimórficos (SNPs) se logra eliminar este sesgo y ampliar el análisis a aneuploidías de sexocromosomas.<sup>11,12,21,22</sup>

La mayor ventaja de este estudio es su especificidad, cuando se emplea un tamiz con marcadores bioquímicos con un resultado de riesgo alto, sólo 2-4% serán verdaderos positivos confirmados mediante cariotipo, en cambio mediante la prueba fetal no invasiva la mayor parte (más de 99%) de los resultados con riesgo alto son realmente casos positivos.<sup>11</sup>

De acuerdo con las recomendaciones emitidas al momento de la revisión de la bibliografía para la elaboración de las guías, la prueba fetal no invasiva está indicada para todas las mujeres con riesgo alto (con una indicación clínica para realizarse un estudio invasivo), es decir: 1) mujeres de 35 años o más al momento del parto, 2) con datos ultrasonográficos que incrementen el riesgo para alguna de las aneuploidías mencionadas, 3) tamiz del primer trimestre o segundo trimestre con un resultado de alto riesgo para trisomía 21, 18 y 13, 4) mujer con antecedente de hijo previo con una de estas tres trisomías, 5) alguno de los padres con una translocación Robertsoniana que involucra a los cromosomas 13 o 21.<sup>11,12,15,16</sup>

Se sugiere que el estudio se ofrezca entre las semanas 10 y 20 de la gestación, lo que permite tener el tiempo óptimo para el seguimiento de resultados de alto riesgo. Algunos autores consideran que será razonable ofrecerlo después de la semana 20 sólo si la paciente desea obtener información referente al riesgo y atención obstétrica y pediátrica al momento del nacimiento.<sup>15</sup>

Es conveniente redactar el resultado en términos de riesgos porque la terminología puede confundir a las pacientes; por esto es necesario insistir en que es una prueba de tamiz y no una prueba diagnóstica.

A pesar de la sensibilidad y especificidad altas del estudio no hay pruebas que permitan concluir que en este momento se deba utilizar de manera rutinaria en el cuidado obstétrico, se requiere la validación mediante más estudios prospectivos multicéntricos, para poder establecer el empleo del ADN fetal libre de células como una prueba de tamiz de primera línea, además de establecer la utilidad en pacientes de bajo riesgo.<sup>23</sup>

Esta prueba debe ofrecerse con asesoramiento previo, en el que se especifique que hasta el momento es un estudio de tamiz, no una prueba diagnóstica, que es una prueba que sólo evalúa tres de las aneuploidías más frecuentes y que en estos momentos no brinda información acerca de otras alteraciones genéticas. Es importante contar con la historia familiar de la paciente para determinar si requiere un método diagnóstico específico a través de métodos invasivos.<sup>12,16,18,24</sup>

Posterior al estudio, ante un resultado de alto riesgo, la paciente deberá recibir asesoramiento genético y ofrecérsele un método de diagnóstico invasivo para la confirmación del resultado. En las pacientes con resultado de bajo riesgo debe reforzarse la posibilidad de un resultado falso negativo debido a mosaico placentario y que no se trata de una prueba diagnóstica. En las mujeres en quienes no fue posible obtener un resultado es importante ofrecerles un estudio diagnóstico invasivo.<sup>15,18</sup> Asimismo, se recomienda la firma de un consentimiento informado en el que se plasme por escrito lo previamente descrito.<sup>10</sup>

## RECOMENDACIONES

7. La prueba prenatal no invasiva en sangre materna no debe ofrecerse como parte (NIPT) del tamiz

prenatal convencional y no sustituye a los marcadores ultrasonográficos.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

8. La prueba prenatal no invasiva de ADN fetal libre de células con secuenciación (NIPT) masiva paralela (MPS) debe ofrecerse a toda mujer con un riesgo alto para aneuploidías y trisomías 21, 18 y 13.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

9. Antes de realizar la prueba prenatal no invasiva en sangre materna debe ofrecerse asesoramiento genético que incluya los beneficios y limitaciones de la prueba.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

10. La prueba prenatal no invasiva en sangre materna debe ofrecerse entre las semanas 10 y 20 de la gestación, para permitir el tiempo óptimo para la confirmación de los resultados de alto riesgo. El ofrecimiento de este estudio después de la semana 20 dependerá de los juicios y valores de cada pareja, si desea obtener información referente al riesgo, conducta obstétrica y pediátrica al momento del nacimiento.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

11. Ante un resultado de alto riesgo de la prueba prenatal no invasiva en sangre materna debe ofrecerse un método diagnóstico invasivo confirmatorio, como la amniocentesis, para realizar el cariotipo fetal, que se prefiere en vez de la biopsia de vellosidades coriales, dado el origen placentario del ADN fetal libre de células antes de tomar cualquier decisión obstétrica

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

## IV. ¿La prueba fetal no invasiva tiene utilidad clínica en mujeres embarazadas con un riesgo bajo para aneuploidías?

### Síntesis de la evidencia

La prueba de ADN fetal libre de células en sangre materna se considera, hasta este momento, una prueba de tamiz indicada en mujeres con riesgo alto de aneuploidías. Es una prueba segura para el feto que aporta información a menor edad gestacional, mediante una toma simple de

muestra de sangre materna. Esto ha permitido a los padres y a los médicos tomar decisiones con mayor certeza y en etapas tempranas del embarazo.<sup>10</sup> Sin embargo, esta prueba no sustituye a las pruebas diagnósticas invasivas, como la biopsia de vellosidades coriales o la amniocentesis y no ofrece información genética adicional; es decir, sólo se evalúan trisomías 21, 18 y 13.<sup>15,16,18</sup> Algunas plataformas ofrecen la evaluación de aneuploidías de sexocromosomas; sin embargo, alrededor de 50% de las anomalías cromosómicas identificadas rutinariamente por amniocentesis no serán detectadas mediante esta prueba. Cuando se consideran mujeres menores de 35 años y mayores de 35 años de edad de forma separada, 75 y 43% de las anomalías cromosómicas no se identificarán, respectivamente.<sup>15</sup>

Las aberraciones cromosómicas balanceadas, como las translocaciones y las no balanceadas, como las deleciones y duplicaciones no se detectan con esta técnica. Tampoco es posible distinguir entre las diferentes formas de aneuploidías; por ejemplo, no es posible distinguir entre una trisomía 21 regular, una mosaico de alto grado y una debida a una translocación Robertsoniana, lo que es fundamental para establecer el riesgo de recurrencia y ofrecer un adecuado asesoramiento genético.<sup>15</sup>

Hasta la fecha en la que se realizó la revisión para la elaboración de esta guía se habían efectuado tres estudios importantes que evaluaron la utilidad de esta prueba en mujeres de bajo riesgo.<sup>18,25</sup> En el estudio prospectivo, ciego, multicéntrico y observacional efectuado por Bianchi y colaboradores en 21 centros de Estados Unidos entre 2012 y 2013, se recolectaron muestras de mujeres con embarazo único, sin método de reproducción asistida, que iban a realizarse un tamiz del primer trimestre con marcadores bioquímicos, con o sin medición de la translucencia nuchal. Se realizó la prueba mediante secuenciación masiva paralela para determinar la dosis cromosómica de cada muestra. La finalidad fue comparar la tasa de falsos positivos en la detección de trisomías 21 y 18 en comparación con el método de tamiz estándar en mujeres de bajo riesgo (promedio de edad 29.6 años). Para la prueba de ADN fetal libre de células la tasa de falsos positivos fue significativamente menor que la del tamizaje convencional (0.3 vs 3.6% para trisomía 21,  $p < 0.001$ ; y 0.2% vs 0.6% para trisomía 18,  $p = 0.03$ ). Mediante esta técnica se identificaron todos los casos de aneuploidías, con un valor predictivo negativo del 100% e intervalo de confianza de 95% (rango 99.8 a 100). Los

valores predictivos positivos de ADN fetal libre de células *versus* el tamiz estándar con 45.5 vs 4.2% para trisomía 21 y 40% vs 8.3% para trisomía 18. Con estos resultados para trisomía 21 y 18, si todas las mujeres embarazadas se realizaran la prueba de ADN fetal libre de células como método inicial de tamiz y si todas las mujeres con un resultado de alto riesgo fueran asesoradas adecuadamente y decidiera un procedimiento invasivo, habría una reducción de 89% en el número de procedimientos invasivos.<sup>22,25</sup> Estos hallazgos sugieren la consideración de esta prueba como estudio de tamiz de primera línea, aunque se requieren más estudios para emitir una recomendación al respecto. A pesar de estos resultados una limitante es el costo de la prueba y que en estos momentos no es accesible para toda la población.<sup>26</sup>

Una de las limitaciones del estudio es que en algunas mujeres no es posible obtener un resultado (1.5 -3.8%),<sup>16,23</sup> uno de los factores relacionados es el porcentaje de ADN fetal libre de células que, si es inferior a 4% interfiere con la obtención del resultado. De los factores relacionados con el porcentaje de ADN fetal libre de células es el índice de masa corporal, que cuando es mayor es menor el porcentaje de ADN fetal libre de células y la edad gestacional. En estudios recientes no se ha observado esta última asociación; es decir, incremento del porcentaje de ADN fetal libre de células a mayor edad gestacional.<sup>26</sup> Esta limitación influirá de forma negativa en el tiempo y la obtención de un resultado oportuno, posterior a un método invasivo, para una adecuada toma de decisiones.<sup>15</sup>

Puesto que existe la posibilidad de falsos positivos ante una prueba con un resultado de riesgo alto es necesaria la confirmación con amniocentesis. Asimismo, un resultado de bajo riesgo no descarta la probabilidad de una alteración, por los falsos negativos. En las mujeres de alto riesgo se sugiere realizar ultrasonido estructural durante el segundo trimestre para evaluar posibles anomalías fetales. En las pacientes en las que se identifica alguna anomalía estructural se debe ofrecer un estudio de diagnóstico invasivo a pesar de un resultado de bajo riesgo obtenido en la prueba fetal no invasiva. Igualmente se sugiere seguir indicando junto con el ultrasonido la toma de alfa-feto proteína para la evaluación de defectos abiertos del tubo neural, ya que la prueba fetal no invasiva no evalúa esta malformación.<sup>15,16</sup>

Esta prueba no reemplaza la utilidad del ultrasonido del primer trimestre, de gran utilidad para el cálculo de la edad gestacional y translucencia nuchal que brinda información

muy importante para el riesgo fetal de aneuploidías, patología monogénica y patología no genética. Mediante el ultrasonido se identifican embarazos múltiples, anomalías placentarias y otras anomalías congénitas.<sup>15</sup>

El costo del estudio ha representado hasta este momento una limitante; sin embargo, se espera que los costos disminuyan con el tiempo.<sup>15</sup>

Por el momento son pruebas aún no aprobadas por las diferentes instancias de certificación y acreditación de este tipo de estudios y cuyo costo no lo cubren los seguros de gastos médicos. Se requieren estudios más grandes, prospectivos, aleatorios y ciegos para ayudar a la validación de esta prueba, principalmente en mujeres de bajo riesgo.<sup>27</sup>

Otra utilidad diagnóstica importante de la prueba es la determinación del sexo fetal. A través del ultrasonido a partir de la semana 11 de gestación puede establecerse el sexo fetal; sin embargo, no es del todo confiable, hay gran variabilidad con los resultados reportados en los diversos estudios, de acuerdo con estos, el sexo fetal no puede ser determinado en 7.5 a 50% de los casos a la semana 11 de gestación y esto disminuye 3 a 24% en la semana 13. Se reporta de forma incorrecta hasta en 40% de los casos a la semana 11.<sup>27</sup> El diagnóstico definitivo de sexo fetal, hasta la fecha, es a través de estudios invasivos con el riesgo implícito antes referido. En lugares donde se está empleando esta técnica para este fin se ha observado una disminución de 45% en los estudios invasivos.<sup>28</sup>

Esta técnica ofrece la posibilidad de establecer el sexo fetal a menor edad gestacional con una alta sensibilidad, lo que tiene una relevancia clínica para las familias con antecedentes de enfermedades ligadas al X, en la que las mujeres son portadoras y los varones afectados. Por lo que ante una madre portadora de una mutación para alguna de estas patologías la probabilidad de tener un hijo varón afectado es del 50%. A pesar de la variabilidad observada entre los diferentes estudios se estima que la sensibilidad es de 95.4% y la especificidad de 98.6% a partir de la semana 7 de gestación. Las pruebas realizadas antes de la semana 7 no son confiables. Solo la edad gestacional y la técnica de amplificación de ADN han sido significativas para la realización del estudio.<sup>27</sup> De acuerdo con la principal utilidad clínica de esta prueba es importante que los laboratorios eliminen

la posibilidad de falsos negativos (por ejemplo, asignación masculina a un feto femenino), debido a que ante un feto masculino deberá indicarse un estudio invasivo; por lo tanto, los esfuerzos deben encaminarse a aumentar la sensibilidad y, en caso, de padecimientos como hiperplasia suprarrenal congénita en donde ocurre virilización de los fetos femeninos, se deberá priorizar la especificidad.<sup>27</sup>

De acuerdo con la revisión sistemática y metanálisis realizados por Devaney y colaboradores en 2011 y por Wright y colaboradores en 2012, la amplificación de marcadores del cromosoma Y (*SRY*, *DYS14* entre otros) mediante RTQ-PCR (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real), en sangre materna, indica que pueden realizarse entre la semana 7 y 12 de gestación, antes de lo que se puede realizar el ultrasonido. La sensibilidad observada es de 96-100% con una especificidad de 99-100% y se ha observado que hay poca variación a lo largo de los tres trimestres del embarazo, lo que indica que la realización de este estudio es altamente confiable. La técnica más comúnmente utilizada es RTQ-PCR, y de acuerdo con el análisis de Wright no hay diferencia significativa entre la amplificación de *SRY* y *DYS14*, pero sí con el empleo de otros marcadores. La mayor parte de los estudios utilizó plasma materno y hay poca evidencia acerca de que la extracción de ADN fetal libre en sangre materna a partir del suero pueda aumentar ligeramente la sensibilidad y la especificidad.<sup>28</sup>

Una desventaja del estudio es la necesidad de verificar la presencia de ADN fetal libre en sangre materna para validar la asignación de sexo femenino fetal. La principal implicación clínica de esta prueba es la toma de decisiones a partir del resultado, un feto varón deberá ser indicativo de un estudio invasivo y ante un feto femenino no se modificará el abordaje clínico en patologías ligadas al X.<sup>28</sup>

El uso de la prueba prenatal no invasiva ha sido y será, a lo largo de varios años, sumamente dinámico, la tecnología cambia y mejora, por lo que la implementación de la prueba deberá ser flexible y su utilidad dependerá del nivel de evidencia asociada con cada aplicación.<sup>17</sup>

## RECOMENDACIONES

12. A pesar de que la prueba prenatal no invasiva (NIPT) es prometedora como método de tamiz para triso-

mías 21,18 y 13, en este momento no debe ofrecerse a mujeres con bajo riesgo.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

13. Debido a que existe una relación inversa entre el IMC de la paciente y el porcentaje de ADN fetal libre de células (cffDNA), del que depende la obtención del resultado, cuando el IMC es mayor de 30 se recomienda realizar el estudio a mayor edad gestacional.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

14. La prueba prenatal no invasiva en sangre materna es útil para la detección temprana de sexo fetal a partir de la semana siete de gestación, con relevancia para las enfermedades ligadas al cromosoma X como la hiperplasia suprarrenal congénita para su diagnóstico y tratamiento oportunos.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

**V. ¿Qué utilidad clínica tiene el tamiz prenatal en mujeres embarazadas con antecedente de reproducción asistida o embarazo múltiple?**

**Síntesis de la evidencia**

En embarazos gemelares espontáneos, una tercera parte son monocigotos y dos terceras partes dicigotos, estos últimos siempre son dicoriónicos, mientras que sólo 1 de cada 4 gemelos monocigotos es dicoriónico. La corionicidad se refiere al tipo de placentación que se determina en el ultrasonido del primer trimestre. La mayoría de los gemelos obtenidos por reproducción asistida son resultado de la transferencia e implantación de dos embriones y, por lo tanto, son dicigotos y dicoriónicos; sin embargo, la frecuencia de gemelos monocoriónicos es mayor en los obtenidos mediante ICSI (inyección intracitoplasmática del espermatozoide).

La incidencia de embarazos gemelares ha ido en aumento, en gran parte debido a las técnicas de reproducción asistida y al incremento de la edad materna, por lo que existe una necesidad inminente de contar con métodos de tamizaje con baja tasa de falsos positivos y alta tasa de detección.<sup>29,30</sup>

En embarazos conseguidos con métodos de reproducción asistida los estudios de tamiz presentan una alta complejidad debido a factores como: mayor edad materna y mayor frecuencia de embarazo múltiple, posibilidad de gemelo evanescente y mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas, en particular en embarazos logrados mediante ICSI. En una revisión sistemática de 61 artículos se sugiere no emplear marcadores del segundo trimestre en las mujeres cuyos embarazos se lograron mediante ICSI porque con frecuencia se observan altas concentraciones de hCG beta y bajas de alfa-feto proteína y uE3. En relación con los marcadores del primer trimestre, con frecuencia se observan bajas concentraciones de PAPP-A aparentemente relacionadas con la estimulación hormonal y la subfertilidad (la disminución de este bio-marcador también se ha observado en complicaciones del embarazo); sin embargo, en fetos de embarazos únicos y múltiples la translucencia nucal no mostró diferencias significativas. Si se considera el incremento en la tasa de falsos positivos la prueba combinada del primer trimestre es una buena opción en embarazos múltiples. Sin embargo, el número de estudios reportados en la bibliografía en los que se reporta el empleo del doble marcador combinado son pocos y, en consecuencia, la utilización de estas pruebas está menos validada en embarazos gemelares que en únicos. En los resultados obtenidos en un metanálisis realizado por Prats y colaboradores se muestra que, de acuerdo con la evidencia acumulada, el empleo de estas pruebas es adecuado. En los casos en los que no se establece la corionicidad la sensibilidad estimada es de 89.3% y la especificidad de 94.6% y cuando no se realizó esta diferencia, la sensibilidad en gemelos monocoriónicos fue de 86.2% y la especificidad de 95.2% y en dicoriónicos 87.4 y 94.5%, respectivamente. En general, se estima que la tasa de detección es 89.3% con tasa de falsos positivos de 5.4%.<sup>29,30</sup>

Es importante que los ginecoobstetras conozcan el alcance y las limitaciones de los estudios de tamiz en los embarazos múltiples. En la Guía de Práctica Clínica Canadiense, elaborada por diversos grupos científicos, consideran que puede ser aceptable la translucencia nucal combinada solo con edad materna y proponen que el tamiz integrado incluya translucencia nucal y marcadores del primero y segundo trimestres, porque puede ser una buena opción aunque no está validada en embarazos múltiples.<sup>31</sup>

El empleo de la prueba NIPT en embarazos múltiples es más compleja que en embarazos únicos, porque fundamen-



talmente en los casos de gemelos dicigotos, en donde uno de los fetos puede ser aneuploide, se ha observado que la fracción aportada por el feto aneuploide es menor a 4%, lo que puede afectar el resultado de la prueba, dando un resultado de bajo riesgo para aneuploidía por la gran contribución de ADN fetal libre en sangre materna del feto disómico. En este momento se intenta estandarizar la fracción de ADN fetal libre en sangre materna en embarazos gemelares en donde se ha observado que en gemelos monocigotos es de 14% y en dicigotos de 7.9%, aproximadamente. Por esta razón el empleo de NIPT en monocigotos es la misma que se utiliza para embarazos únicos, ya que los dos fetos contribuyen con la misma cantidad de alelos de ADN fetal libre en sangre materna en la circulación materna, no así en el caso de los gemelos dicoriónicos, por lo que a diferencia de lo reportado en embarazos únicos la fracción mínima necesaria para la obtención de un resultado confiable deberá ser mayor a 6%. Hasta el momento, aunque la prueba es prometedora, el número de estudios de NIPT realizados en embarazos gemelares es muy pequeño para generar la información necesaria para el empleo de la prueba, por lo que se requieren estudios más grandes, prospectivos antes de su implementación clínica y con las nuevas técnicas analíticas que emplean SNP's, se espera se elimine el sesgo que se tiene en este momento e incluso se permite estimar mediante esta prueba la corionicidad.

En cuanto a los embarazos obtenidos por alguna técnica de reproducción asistida, no se tiene un estudio específico que evalúa el empleo de NIPT en este grupo de pacientes, aunque un buen porcentaje de la población seleccionada en los estudios en gemelos son producto de alguna técnica de reproducción asistida, no se cuenta con evidencia en este grupo de mujeres.<sup>13,30,32</sup>

## RECOMENDACIONES

15. En embarazo gemelar es posible realizar el tamiz combinado del primer trimestre considerando el antecedente o no del empleo de ICSI para considerar los factores de corrección necesarios en el programa de cálculo de riesgo.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

16. En embarazos triples o con un número mayor de fetos o cuando existe una pérdida temprana de al-

guno de ellos sólo deben emplearse marcadores ultrasonográficos.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

17. En este momento no hay evidencia suficiente que apoye el uso de la prueba prenatal no invasiva (NIPT) en embarazos gemelares.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación débil**

## VI. ¿Qué características debe tener un programa de tamiz prenatal?

### Síntesis de la evidencia

Los programas de tamiz prenatal deben contar con un control de calidad adecuado y continuo en las mediciones bioquímicas, ultrasonográficas e interpretación de resultados; además, con una edad gestacional de certeza en forma ideal establecida por el ultrasonido del primer trimestre o fecha segura de la última menstruación.

- a Mediciones bioquímicas. Los biomarcadores en sangre materna se cuantifican a través de diversas técnicas de laboratorio: quimioluminiscencia, ELISA, radio-inmunoensayo (RIA) que deben contar con programas de aseguramiento de la calidad a través de los organismos de certificación y acreditación correspondientes.<sup>6</sup> Los laboratorios que ofrecen pruebas de tamiz deben tener estandarizados sus métodos de laboratorio y participar en programas de control de calidad que permitan asegurar la validez interna y externa de sus mediciones y contar con las certificaciones correspondientes.<sup>1</sup>
- b Las mediciones ultrasonográficas deben realizarlas médicos especialistas capacitados y certificados para la medición de la translucencia nucal y otros marcadores fetales de aneuploidía.<sup>8</sup> Requieren la monitorización continua de sus mediciones en forma periódica a través de organismos reconocidos internacionalmente.<sup>1,8</sup>
- c Los programas de cómputo utilizados para estimar el riesgo deben verificarse y actualizarse continuamente para su mejor desempeño. Los puntos de corte para estimar riesgo alto o bajo deben adecuarse a la pobla-

ción en donde se realiza el estudio. Los registros de los resultados y los datos de las pacientes siempre serán confidenciales.

- d* La accesibilidad a recibir asesoramiento genético pre y postprueba es de suma importancia con el fin de que la mujer embarazada conozca las expectativas y limitaciones de cada estudio. Los resultados no deben interpretarse como “positivos” o “negativos” porque las pruebas de tamiz no permiten establecer un diagnóstico. En el asesoramiento previo a la prueba debe explicarse claramente la diferencia entre estudio de tamiz y estudio diagnóstico y especificar que si el resultado implica un riesgo alto (mayor al valor o punto de corte predeterminado) será importante considerar realizar un estudio de diagnóstico invasivo con el fin de confirmar o descartar aneuploidía fetal. Es importante hacer notar a la embarazada que el riesgo de aneuploidía existe en cualquier mujer y que uno de los propósitos de realizar el estudio de tamiz es individualizar el riesgo de tener un feto afectado. En el asesoramiento postprueba, cuando el tamiz indica un riesgo bajo, es importante hacer notar a la mujer embarazada que esto no garantiza que su feto esté sano, sólo que el riesgo es suficientemente bajo para no considerar un procedimiento invasivo. Cuando el tamiz indica un riesgo alto es importante explicar que éste puede estar alterado por diversas causas, entre ellas una aneuploidía fetal, por lo que en este momento es apta para la realización de un procedimiento invasivo, que puede aceptar o rechazar después de explicarle las características de estas pruebas.<sup>33</sup>
- e* Accesibilidad a pruebas confirmatorias de diagnóstico genético prenatal: biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis, en el tiempo adecuado y realizado por médicos especialistas capacitados y laboratorios de Genética certificados, para obtener el diagnóstico definitivo antes de la semana 20.

Por último, es importante que los servicios de tamiz se extiendan a lo largo del país con el fin de que sean accesibles a toda mujer embarazada.<sup>2</sup> El médico que ofrezca tamiz prenatal a su paciente debe contar con el conocimiento de lo que implica este tipo de estudios. En forma ideal, el asesoramiento genético pre y postprueba mejora las condiciones en las que la mujer embarazada se realiza el estudio con el conocimiento de la información que le va a brindar, sus limitantes y los pasos a seguir en caso de que el resultado implique riesgo alto o bajo.<sup>33</sup>

## RECOMENDACIÓN

18. El programa de tamiz prenatal integra diversos servicios de laboratorio, imagen y clínicos, debiendo contar con la certificación o acreditación actualizada de sus procesos y competencias documentadas.

**Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte**

## REFERENCIAS

1. Benn P, et al. Aneuploidy screening: a position statement from a committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis, January 2011. *Prenatal diagnosis* 2011.31:519-522.
2. Benn, P., et al., Position statement from the aneuploidy screening committee on behalf of the board of the international society for prenatal diagnosis, April 2013. *Prenat. Diagn*, 2013. 32: p. 1-2.
3. Goetzinger, K.R. and A.O. Odibo, Screening for abnormal placentation and adverse pregnancy outcomes with maternal serum biomarkers in the second trimester. *Prenat Diagn*, 2014. 34(7): p. 635-41.
4. Sharp, A.N. and Z. Alfirevic, First trimester screening can predict adverse pregnancy outcomes. *Prenat Diagn*, 2014. 34(7): p. 660-7.
5. Neilson, J.P., Biochemical tests of placental function for assessment in pregnancy. status and date: New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in, 2012(8).
6. Programme, N.F.A.S., Screening for Down's syndrome: UK NSC Policy Recommendations 2011–2014 Model of Best Practice. 2011.
7. Dicke, J.M., L. Van Duyne, and R. Bradshaw, The Utilization and Choices of Aneuploidy Screening in a Midwestern Population. *Journal of genetic counseling*, 2014: p. 1-7.
8. Agathokleous, M., et al., Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2013. 41(3): p. 247-261.
9. Mersy, E., et al., Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1997 and 2012. *Human reproduction update*, 2013: p. dmt001.
10. Skirton, H. and C. Patch, Factors affecting the clinical use of non-invasive prenatal testing: a mixed methods systematic review. *Prenatal diagnosis*, 2013. 33(6): p. 532-541.
11. Norwitz, E.R. and B. Levy, Noninvasive prenatal testing: the future is now. *Rev Obstet Gynecol*, 2013. 6(2): p. 48-62.
12. Wilson, K., et al., NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. *Journal of genetic counseling*, 2013. 22(1): p. 4-15.
13. Gil, M., et al., Cell-free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies. *Fetal diagnosis and therapy*, 2013. 35(3): p. 182-189.
14. Wald, N., et al., First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Journal of medical Screening*, 2003. 10(2): p. 56-87.
15. Group, T.N.P.S.W., ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genetics in Medicine*, 2013. 15(5): p. 395-398.

16. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 545. *Obstet Gynecol*, 2012. 120: p. 1532-1534.
17. Wright, C.F., Cell-free nucleic acids for non-invasive prenatal diagnosis. Report of the UK expert working group. *Foundation for Genomics and Population Health*, 2009.
18. Benn, P., et al., Prenatal Detection of Down Syndrome using Massively Parallel Sequencing (MPS): a rapid response statement from a committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis, 24 October 2011. *Prenatal diagnosis*, 2012. 32(1): p. 1-2.
19. Sparks, A.B., et al., Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy. *Prenatal diagnosis*, 2012. 32(1): p. 3-9.
20. Chiu, R.W., et al., Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *Bmj*, 2011. 342.
21. Juneau, K., et al., Microarray-Based Cell-Free DNA Analysis Improves Noninvasive Prenatal Testing. *Fetal diagnosis and therapy*, 2014.
22. Bianchi, D.W., et al., Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstetrics & Gynecology*, 2012. 119(5): p. 890-901.
23. Verweij, E., et al., Diagnostic accuracy of noninvasive detection of fetal trisomy 21 in maternal blood: a systematic review. *Fetal diagnosis and therapy*, 2011. 31(2): p. 81-86.
24. Langlois S, B., JA, Current status in non-invasive prenatal detection of Down syndrome, trisomy 18, and trisomy 13 using cell-free DNA in maternal plasma. *J Obstet Gynaecol Can*, 2013. 35(2): p. 177-181.
25. Bianchi, D.W., et al., DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med*, 2014. 370(9): p. 799-808.
26. Norton, M.E., et al., Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2012. 207(2): p. 137. e1-137. e8.
27. Devaney, S.A., et al., Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 2011. 306(6): p. 627-636.
28. Wright, C.F., et al., Non-invasive prenatal diagnostic test accuracy for fetal sex using cell-free DNA a review and meta-analysis. *BMC research notes*, 2012. 5(1): p. 476.
29. Gjerris AC, et al. First trimester prenatal screening among women pregnant after IVF/ICSI. *Human Reproduction Update* 2012;18:350-359.
30. Prats P, et al. Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis. *Prenatal Diagnosis* 2014;34:1077-1083.
31. Audibert F, Gagnon A. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC* 2011;33:754-767.
32. Struble, C.A., et al., Fetal fraction estimate in twin pregnancies using directed cell-free DNA analysis. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2013;35:161-165.
33. Cartier L. et al. Counselling considerations for prenatal genetic screening. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstetrique et gynécologie du Canada: JOGC* 2012;34:489.

## ANEXOS

### Anexo 1

#### Glosario de definiciones operacionales

**Biological Markers (MeSH).** Parámetros biológicos medibles y cuantificables (ej. concentración enzimática específica, concentración hormonal específica, distribución de un fenotipo génico específico en una población, presencia de sustancias biológicas) que sirven como índices para las valoraciones relacionadas con condiciones fisiológicas y de salud, tales como riesgo de enfermedad, enfermedades psiquiátricas, exposición ambiental y sus efectos, diagnóstico de la enfermedad, procesos metabólicos, abuso de sustancias, embarazo, desarrollo de líneas celulares, estudios epidemiológicos, etc.

**Genetic Screening (MeSH).** Búsqueda, en una población o en individuos, de personas que posean ciertos genotipos o cariotipos que: 1) estén asociados con alguna enfermedad o que predispongan a una enfermedad, 2) puedan ocasionar enfermedad en sus descendientes o 3) produzcan otras variaciones no asociadas con enfermedad. El tamiz genético puede ser dirigido para la

identificación de la expresión fenotípica de características genéticas. Incluye tamiz genético prenatal.

**Índice de detección (ID).** O sensibilidad, que se refiere a la proporción de individuos afectados con resultado de tamiz positivo (suele expresarse en porcentaje).

**Índice de falsos positivo (IFP).** Índice de positivos (IP) que se refiere a la proporción de individuos no afectados con resultado positivo del tamiz (suele expresarse en porcentaje).

**Línea de corte o valor de corte.** El valor de la prueba que distingue al tamiz de bajo y alto riesgo

**Prenatal Diagnosis (MeSH).** Determinación de la naturaleza de una condición patológica o enfermedad en el embrión postimplantación, feto o mujer embarazada previo al nacimiento.

**Tamiz.** Es el proceso de investigar una población mediante una o más pruebas de detección específicas y definir el valor de corte o crítico para identificar individuos de la población que se encuen-

tren en riesgo elevado de un padecimiento en particular. El tamiz aplica a una población, el diagnóstico aplica a nivel del paciente individual.

**Tamiz genético prenatal.** Es un estudio con múltiples marcadores que utiliza la combinación de la edad materna con dos o más pruebas bioquímicas, con estudio ultrasonográfico para obtener un resultado que indique el riesgo del feto para síndrome de Down, trisomía 18 y defectos abiertos del tubo neural; este riesgo se utiliza para ofrecer opciones de tratamiento clínico.

**Marcador.** Es una medida biológica que cuando coexiste a un nivel anormal, puede indicar enfermedad.

**Valor predictivo positivo (VPP).** Probabilidad de que un individuo con un resultado positivo tenga la enfermedad

**Valor predictivo negativo (VPN).** Probabilidad de que si el resultado es negativo un individuo no tenga la enfermedad

**Sensibilidad.** Probabilidad de que una medida clasifique correctamente a un enfermo

**Especificidad.** Probabilidad de que una medida clasifique en forma correcta a una persona no enferma

**Verdaderos positivos.** Número de individuos con la enfermedad en los que el resultado de la prueba es positivo

**Verdaderos negativos.** Número de individuos sin la enfermedad en los que el resultado de la prueba es negativo

**Falsos positivos.** Individuos sin la enfermedad, en los que el resultado de la prueba es positivo

**Falsos negativos.** Individuos enfermos, en los que el resultado de la prueba es negativo.

**NIPT:** Prueba prenatal no invasiva, por sus siglas en inglés.

**PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa, técnica molecular para la amplificación de secuencias específicas.

**RTQ PCR:** Reacción en cadena de la Polimerasa Cuantitativa en Tiempo Real

**MPS:** Secuenciación masiva paralela

**SNP:** polimorfismo de un único nucleótido

**ccfDNA:** DNA fetal libre

## Anexo 2

### Estrategia de búsqueda

- Selección del temario
- Palabras clave (MeSH).
- Prenatal Diagnosis
- Fetal DNA
- Estrategia de búsqueda de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metaanálisis:
  - “biological markers”[MeSH Terms] OR (“biological”[All Fields] AND “markers”[All Fields]) OR “biological markers”[All Fields] AND ((Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND (“2011/01/01”[PDAT] : “2014/12/31”[PDAT]) AND “humans”[MeSH Terms]) AND “pregnancy”
  - (“genetic testing”[MeSH Terms] OR (“genetic”[All Fields] AND “testing”[All Fields]) OR “genetic testing”[All Fields] OR (“genetic”[All Fields] AND “screening”[All Fields]) OR “genetic screening”[All Fields]) AND (“pregnancy”[MeSH Terms] OR “pregnancy”[All Fields])AND((Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND (“2011/01/01”[PDAT] : “2014/12/31”[PDAT]) AND “humans”[MeSH Terms])
  - “Prenatal diagnosis”[Mesh] AND ((Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND (“2011/01/01”[PDAT] : “2014/12/31”[PDAT]) AND “humans”[MeSH Terms])
  - No se realizaron búsquedas en base de datos sobre artículos publicados, con diseño metodológico perteneciente a estudios clínicos controlados, ni para estudios observacionales.
  - Bases de datos consultadas y número de artículos identificados en Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Anexo 3

Cuadro 1. Opciones de tamiz para las principales aneuploidías durante el embarazo

	Análisis de primer trimestre	Primer trimestre combinado	Integrado		Integrado Sérico		Secuencial	Contingente		Marcadores séricos múltiples	NIPT
<b>Edad gestacional</b>	9-13.6	9-13.6	1ª visita	2ª visita	1ª visita	2ª visita	1ª visita	1ª visita	2ª visita	15-21.6	10-21
<b>Marcadores séricos</b>	PAPP-A B-HCG (o HCG)	PAPP-A B-HCG (o HCG)	PAPP-A	AFP hGC uE3 DIA	PAPP-A	AFP hGC uE3 DIA	PAPP-A B-HCG (o HCG)	AFP hGC uE3 DIA	AFP hGC uE3 DIA	AFP hGC uE3 DIA DIA TIA	ccf DNA
<b>TN</b>	No	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No
<b>TD de SD</b>	62-63%	78-91%	No se dan resultado en la 1ª visita	94-96%	No se dan resultado en la 1ª visita	87-88%	91-95%	91-92%	75-83%	99-100%	99-100%
<b>TD de T18</b>	82%	91%-96%	No se dan resultado en la 1ª visita	91-96%	No se dan resultado en la 1ª visita	82%	91-96%	91.96%	60-70%	97-100%	97-100%
<b>Riesgo para DATN</b>	No	No	No se dan resultado en la 1ª visita	Sí	No se dan resultado en la 1ª visita	Sí	No	No	Sí	Sí	No

Modificado [12]