	LOGOTIPO DE LA EMPRESA	Cód. de empresa	
		Revisión	
		Fecha	
		Página	
		Documento de referencia:	

NOTA INFORMATIVA SOBRE EL TEST PARA LA DETERMINACIÓN DEL RIESGO DE ANEUPLOIDÍAS DE LOS CROMOSOMAS 21, 18 Y 13 Y DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES MEDIANTE SECUENCIACIÓN DEL ADN LIBRE CIRCULANTE EN EL PLASMA MATERNO

(NIPT, test prenatal no invasivo - embarazos únicos y embarazos gemelares)

La presente nota informativa tiene por objeto ilustrar las características y limitaciones del test prenatal no invasivo (NIPT, por sus siglas en inglés), que presenta una alta sensibilidad y especificidad para determinar, mediante la secuenciación del ADN libre que circula en el plasma materno, el riesgo de que el feto padezca determinadas aneuploidías específicas (alteraciones en el número normal de cromosomas):

- aneuploidías de los cromosomas 13, 18, 21 y de los cromosomas sexuales en embarazos únicos;
- aneuploidías de los cromosomas 13, 18, 21 en embarazos gemelares.

El test está validado exclusivamente para embarazos únicos y gemelares.

Cada célula contiene 46 cromosomas (23 pares), divididos en 22 pares de autosomas más dos cromosomas sexuales (XX en la mujer, XY en el hombre). Las **aneuploidías** son alteraciones en el número normal del conjunto de cromosomas (cariotipo). Cuando uno de los pares presenta un cromosoma adicional, hablamos de **trisomía** (por ejemplo, tres cromosomas 21, trisomía 21, que causa el síndrome de Down). El término **monosomía** indica la falta de un cromosoma en uno de los pares (por ejemplo, ausencia de uno de los cromosomas sexuales, monosomía X, síndrome de Turner). Las trisomías más frecuentes son las que afectan a los cromosomas 21, 18 y 13, que representan entre el 50 y el 75 % de todas las patologías cromosómicas. La monosomía más frecuente se produce en los cromosomas sexuales.

El NIPT:


- a) es un test de cribado para determinar el riesgo, por lo que no sustituye a las pruebas diagnósticas (cariotipo fetal en vellosidades coriales y líquido amniótico) y no ha sido concebido para formular un diagnóstico;
- b) permite estimar el riesgo de trisomía/monosomía de los cromosomas 13, 18 y 21 en embarazos únicos y gemelares;
- c) en embarazos únicos permite identificar el sexo genético del feto y el riesgo de monosomías/trisomías de los cromosomas sexuales;
- d) en embarazos gemelares identifica la posible presencia del cromosoma Y, pero no permite definir el sexo genético de los fetos, ni el riesgo de aneuploidía de los cromosomas sexuales;
- e) no proporciona información sobre enfermedades genéticas distintas a las relacionadas con el número de cromosomas que se investigan (por ejemplo, el test no puede determinar la presencia de enfermedades monogénicas causadas por alteraciones en un único gen);
- f) se realiza mediante una extracción de sangre venosa (aproximadamente 10-15 ml) de la embarazada a partir de la semana 10+5 de gestación, determinada por ecografía;
- g) se realiza utilizando el sistema CE-IVD VeriSeq™ NIPT Solution versión 2 en la Unidad de Diagnóstico Genético del Hospital Universitario Careggi.

Desde un punto de vista técnico, el NIPT se realiza secuenciando el ADN libre que circula en el plasma materno. En una mujer embarazada, el ADN libre circulante es una mezcla de ADN materno y fetal procedente de la parte de la placenta que suele ser representativa de las características genéticas del feto (el citotrofoblasto). El porcentaje de ADN fetal en relación con el ADN circulante total es la fracción fetal, FF. El valor de la FF se calcula como parte integral de la prueba y es un parámetro muy importante: la fiabilidad de los resultados depende directamente del nivel de la FF.

La FF considerada adecuada para estimar el riesgo de aneuploidía es ≥ 4 % para embarazos únicos y ≥ 8 % para embarazos gemelares.

Sensibilidad y especificidad del test

A continuación se presentan los datos relativos al rendimiento de la prueba VeriSeq™ NIPT Solution versión 2, de acuerdo con la información facilitada por el fabricante.

	LOGOTIPO DE LA EMPRESA	Cód. de empresa	
		Revisión	
		Fecha	
		Página	
		Documento de referencia:	
NOTA INFORMATIVA SOBRE EL TEST PARA LA DETERMINACIÓN DEL RIESGO DE ANEUPLOIDÍAS DE LOS CROMOSOMAS 21, 18 Y 13 Y DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES MEDIANTE SECUENCIACIÓN DEL ADN LIBRE CIRCULANTE EN EL PLASMA MATERNO <u>(NIPT, test prenatal no invasivo - embarazos únicos y embarazos gemelares)</u>			

Embarazos únicos

Para las trisomías 21, 18 y 13, el test presenta una sensibilidad (capacidad de identificar fetos afectados) y una especificidad (capacidad de identificar fetos no afectados) de más del 99 %.

Para el análisis de los cromosomas sexuales, el test presenta una sensibilidad y especificidad de más del 99 % para la atribución del sexo genético fetal y para las trisomías XXX y XXY, del 91 % para la trisomía XYY y del 90 % para la monosomía X.

Embarazos gemelares

La sensibilidad (capacidad de identificar fetos afectados) es del 99 % para el cromosoma Y, del 96,4 % para la trisomía 21, del 95,7 % para la trisomía 18 y del 93,6 % para la trisomía 13. No es posible atribuir el resultado obtenido al feto individual.

El test presenta una especificidad (capacidad de identificar fetos no afectados) de más del 99 % para las trisomías 21, 18 y 13 y para la identificación del cromosoma Y.

Riesgos y limitaciones del test

El test no supone ningún riesgo para el feto o para la madre.

El test no proporciona información sobre las posibles poliploidías (por ejemplo, sobre la triploidía, que es la presencia de tres cromosomas para cada tipo).

En un pequeño porcentaje de casos (<1 %), el test puede fallar o proporcionar un resultado no concluyente; en estos casos no se puede valorar el riesgo estimado de aneuploidías.

Con una FF inferior al 4 % aumenta el riesgo de un falso negativo y la posibilidad de obtener resultados que no proporcionen información relevante (para más detalles, consulte las directrices ministeriales.

https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2381 y las recomendaciones ministeriales https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=3097).

El valor de la FF en el plasma materno depende de algunas características del embarazo y está influenciado por una serie de factores tanto maternos como fetales (p. ej., aumenta con la edad gestacional, disminuye en caso de obesidad, de algunas enfermedades autoinmunes o de la ingesta de determinados fármacos, y se ve afectado por los valores de ciertas sustancias endógenas, como por ejemplo los triglicéridos o la hemoglobina)


Con el test utilizado, en el caso de embarazos gemelares, no es posible atribuir la FF al feto individual, por lo tanto, para garantizar un aporte suficiente del ADN de cada feto, la FF en embarazos bicoriales debe ser ≥ 8 %.

En presencia de una FF inferior al 4 % para embarazos únicos, al 8 % para embarazos gemelares, o en caso de error, se propondrá repetir la toma de muestras. Sin embargo, realizar una segunda muestra no garantiza la obtención de un resultado: los datos indican que, en estos casos, tras la segunda muestra, el 50 % no obtiene resultados.

En embarazos únicos, en el caso de una FF ≥ 3 % en una segunda muestra, se emitirá un informe con una estimación del riesgo de aneuploidía cromosómica que tendrá una sensibilidad y especificidad inferiores a las indicadas anteriormente.

Las implicaciones de los resultados señalados anteriormente deben explicarse durante una consulta genética posterior a la realización del test para evaluar su importancia en relación con el cuadro obstétrico y anamnéstico.

El test realizado es un test de cribado, por lo tanto:

 REGIONE TOSCANA	LOGOTIPO DE LA EMPRESA	Cód. de empresa	
		Revisión	
		Fecha	
		Página	
		Documento de referencia:	
NOTA INFORMATIVA SOBRE EL TEST PARA LA DETERMINACIÓN DEL RIESGO DE ANEUPLOIDÍAS DE LOS CROMOSOMAS 21, 18 Y 13 Y DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES MEDIANTE SECUENCIACIÓN DEL ADN LIBRE CIRCULANTE EN EL PLASMA MATERNO <u>(NIPT, test prenatal no invasivo - embarazos únicos y embarazos gemelares)</u>			

- ① cualquier resultado de alto riesgo requiere confirmación mediante cariotipo en tejido fetal (amniocentesis/biopsia corial);
- ① puede generar falsos positivos (es decir, casos que son de alto riesgo según el NIPT, pero que no se confirman mediante las pruebas diagnósticas prenatales invasivas);
- ① puede generar falsos negativos (es decir, casos que son de bajo riesgo según el NIPT, pero en los que se identifica una aneuploidía al realizar pruebas diagnósticas prenatales invasivas o en el momento del nacimiento);
- ① puede generar resultados que den lugar a discrepancias entre el sexo genético fetal y el sexo ecográfico.

La fiabilidad del test podría verse influenciada por algunos factores, tanto maternos como fetales, tales como:

- ① una placenta con un conjunto cromosómico diferente al del feto (mosaicismos fetoplacentarios);
- ① líneas celulares con dos o más cariotipos diferentes en la gestante (mosaicismos cromosómicos constitucionales maternos);
- ① enfermedades oncológicas (incluidas las no diagnosticadas), transfusiones de sangre, trasplantes de órganos, intervenciones quirúrgicas, inmunoterapia o terapias con células madre en la gestante;
- ① embarazos que comenzaron como gemelares con la pérdida temprana de uno de los fetos (gemelo evanescente).

Es importante saber que:

- ① en el caso de un resultado de alto riesgo, es necesario consultar a un médico genetista o a un especialista en ginecología y obstetricia con experiencia en diagnóstico prenatal;
- ① el test podría revelar accidentalmente información inesperada, es decir, información no relacionada con el propósito para el cual se realizó;
- ① el test no proporciona información diagnóstica: solo la realización de una biopsia corial o una amniocentesis permitirá confirmar o excluir una anomalía cromosómica en el período prenatal mediante la reconstrucción del cariotipo fetal;
- ① en algunos casos, puede ser necesaria la evaluación del cariotipo de la madre y/o del padre, la realización de otras pruebas hematoquímicas o una consulta especializada.

En caso de que decida no realizar el test NIPT utilizado en la unidad de maternidad regional, considerando exhaustiva la valoración del riesgo recibida, podrá renunciar a efectuar cualquier otra investigación en relación con la estructura cromosómica del feto. En todo caso, podrá optar por realizar una prueba diagnóstica invasiva, teniendo en cuenta los criterios de acceso definidos a nivel regional.

Declaración de haber leído y comprendido la nota informativa

Nombre y apellidos de la paciente u otra persona autorizada


.....

Firma de la paciente u otra persona autorizada.....

.....

Firma del profesional sanitario

Fecha

REGIONE TOSCANA 	LOGOTIPO DE LA EMPRESA	Cód. de empresa	
		Revisión	
		Fecha	
		Página	
		Documento de referencia:	
NOTA INFORMATIVA SOBRE EL TEST PARA LA DETERMINACIÓN DEL RIESGO DE ANEUPLOIDÍAS DE LOS CROMOSOMAS 21, 18 Y 13 Y DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES MEDIANTE SECUENCIACIÓN DEL ADN LIBRE CIRCULANTE EN EL PLASMA MATERNO <u>(NIPT, test prenatal no invasivo - embarazos únicos y embarazos gemelares)</u>			

Referencias:

- Ministerio de Sanidad, Consejo Superior de Sanidad, Sección I: «Directrices para el cribado prenatal no invasivo basado en el ADN (*Non Invasive Prenatal Testing* – NIPT)», mayo de 2015; - Sociedad Italiana de Genética Humana (*Società Italiana Genetica Umana*), SIGU: «Guía sobre el uso de investigaciones prenatales no invasivas», Ed. de febrero de 2014.
- Ministerio de Sanidad, Consejo Superior de Sanidad, Sección I Cribado de ADN fetal no invasivo (NIPT) en las recomendaciones de sanidad pública elaboradas por el grupo de trabajo 9 de marzo de 2021.
- <https://www.regione.toscana.it/-/test-per-il-rischio-di-gravidanza-con-anomalie-cromosomiche> (formularios y vídeo informativo para embarazadas)