



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Pruebas genómicas prenatales no invasivas para la detección de la aneuploidía cromosómica fetal en embarazadas (Revisión)

Badeau M, Lindsay C, Blais J, Nshimyumukiza L, Takwoingi Y, Langlois S, Légaré F, Giguère Y, Turgeon AF, Witteman W, Rousseau F

Badeau M, Lindsay C, Blais J, Nshimyumukiza L, Takwoingi Y, Langlois S, Légaré F, Giguère Y, Turgeon AF, Witteman W, Rousseau F.

Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women (Pruebas genómicas prenatales no invasivas para la detección de la aneuploidía cromosómica fetal en embarazadas). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD011767.

DOI: [10.1002/14651858.CD011767.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011767.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

Pruebas genómicas prenatales no invasivas para la detección de la aneuploidía cromosómica fetal en embarazadas (Revisión)

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

[Revisión de la exactitud de pruebas diagnósticas]

Pruebas genómicas prenatales no invasivas para la detección de la aneuploidía cromosómica fetal en embarazadas

Mylène Badeau¹, Carmen Lindsay¹, Jonatan Blais^{2,3}, Leon Nshimyumukiza⁴, Yemisi Takwoingi⁵, Sylvie Langlois⁶, France Légaré¹, Yves Giguère^{7,8}, Alexis F Turgeon^{9,10}, William Witteman¹, François Rousseau^{8,10}

¹Population Health and Optimal Health Practices Research Axis, CHU de Québec - Université Laval, Québec City, Canada. ²Department of Medical Biology, CHAU-Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis, Canada. ³Department of Molecular Biology, Medical Biochemistry and Pathology, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec City, Canada. ⁴School of Public Health, University of Alberta, Edmonton, Canada. ⁵Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, UK. ⁶Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canada. ⁷Reproductive, Mother and Child Health Research Axis, CHU de Québec - Université Laval, Québec City, Canada. ⁸Department of Molecular Biology, Medical Biochemistry and Pathology, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec City, Canada. ⁹Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Division of Critical Care Medicine, and Population Health and Optimal Health Practices Research Unit, CHU de Québec - Université Laval Research Center, CHU de Québec - Université Laval, Université Laval, Québec City, Canada. ¹⁰Population Health and Optimal Health Practices Research Axis, CHU de Québec Research Center, Université Laval, Québec City, Canada

Contacto: François Rousseau, Population Health and Optimal Health Practices Research Axis, CHU de Québec Research Center, Université Laval, 1401, 18eme rue, Québec City, Québec, G1J 1Z4, Canada. francois.rousseau@mac.com, francois.rousseau@fmed.ulaval.ca.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Embarazo y Parto.

Estado y fecha de publicación: Nueva, publicada en el número 11, 2017.

Referencia: Badeau M, Lindsay C, Blais J, Nshimyumukiza L, Takwoingi Y, Langlois S, Légaré F, Giguère Y, Turgeon AF, Witteman W, Rousseau F. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women (Pruebas genómicas prenatales no invasivas para la detección de la aneuploidía cromosómica fetal en embarazadas). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD011767. DOI: [10.1002/14651858.CD011767.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011767.pub2).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Las aneuploidías fetales frecuentes incluyen el síndrome de Down (trisomía 21 o T21), el síndrome de Edward (trisomía 18 o T18), el síndrome de Patau (trisomía 13 o T13), el síndrome de Turner (45,X), el síndrome de Klinefelter (47,XXY), el síndrome Triple X (47,XXX) y el síndrome 47,XY (47,YY). El cribado prenatal para las aneuploidías fetales es la atención estándar en muchos países, pero las actuales pruebas bioquímicas y ecográficas tienen altas tasas de falsos negativos y falsos positivos. El descubrimiento del ADN acelular fetal circulante en sangre materna ofrece la posibilidad de pruebas genómicas prenatales no invasivas (PGPNI) como un método de cribado más exacto. Dos enfoques utilizados para las PGPNI son la secuenciación masiva en paralelo por fragmentación al azar (SMPFA) (shotgun) y la secuenciación masiva en paralelo dirigida (SMPD).

Objetivos

Evaluar y comparar la exactitud diagnóstica de la SMPFA y la SMPD para las PGPNI como una prueba de primer nivel en poblaciones no seleccionadas de embarazadas sometidas a cribado de aneuploidía o como una prueba de segundo nivel en embarazadas consideradas con alto riesgo después del cribado de primer nivel para las aneuploidías fetales frecuentes. Los resultados de las PGPNI se confirmaron mediante un estándar de referencia como el cariotipo fetal o el examen clínico neonatal.

Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en 13 bases de datos (incluyendo MEDLINE, Embase y Web of Science) desde el 1 enero 2007 hasta el 12 julio 2016, sin ninguna restricción de idioma, filtro de búsqueda o tipo de publicación. También se revisaron las listas de referencias de artículos de texto completo relevantes, los sitios web de compañías privadas de diagnóstico prenatal y los resúmenes de congresos.

Criterios de selección

Los estudios podrían incluir embarazadas de cualquier edad, grupo étnico y edad gestacional con embarazo único o múltiple. A las pacientes se les debía haber realizado una prueba de detección para la aneuploidía fetal por SMPFA o SMPD y un estándar de referencia como el cariotipo fetal o las historias clínicas del parto.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión de forma independiente realizaron la selección de los estudios, la extracción de datos y la evaluación de la calidad (mediante la herramienta QUADAS-2). Cuando fue posible, para el metanálisis se utilizaron modelos jerárquicos o alternativas más sencillas.

Resultados principales

Se incluyeron sesenta y cinco estudios con 86 139 embarazadas (3141 aneuploides y 82 998 euploides). Ningún estudio se consideró con bajo riesgo de sesgo en los cuatro dominios de la herramienta QUADAS-2 pero las inquietudes con respecto a la aplicabilidad generalmente fueron escasas. De los 65 estudios, 42 reclutaron a embarazadas con alto riesgo, cinco reclutaron a una población no seleccionada y 18 reclutaron cohortes con un riesgo previo mixto de aneuploidía fetal. Entre los 65 estudios, 44 evaluaron la SMPFA y 21 evaluaron la SMPD; de estos estudios, cinco también compararon la PGPNI con una prueba de detección tradicional (bioquímica, ecográfica o ambas). Cuarenta y seis de 65 estudios (71%) informaron la tasa de fracaso de la PGPNI, que osciló entre el 0% y el 25% para la SMPFA y entre 0,8% y 7,5% para la SMPD.

En la población de embarazadas no seleccionadas, la SMPFA solamente se evaluó en un estudio; el estudio evaluó T21, T18 y T13. La SMPD se evaluó para la T21 en cuatro estudios que incluyeron cohortes no seleccionadas; tres de los estudios también evaluaron T18 y T13. En los análisis agrupados (88 casos de T21, 22 casos de T18, ocho casos de T13 y 20 649 embarazos no afectados [sin T21, T18 y T13]), sensibilidad clínica (intervalo de confianza [IC] del 95%) de la SMPD fue 99,2% (78,2% al 100%), 90,9% (70,0% al 97,7%) y 65,1% (9,16% al 97,2%) para T21, T18 y T13, respectivamente. La especificidad clínica correspondiente estuvo por encima del 99,9% para T21, T18 y T13.

En las poblaciones con alto riesgo, la SMPFA se evaluó para T21, T18, T13 y 45,X en 30, 28, 20 y 12 estudios, respectivamente. En los análisis agrupados (1048 casos de T21, 332 casos de T18, 128 casos de T13 y 15 797 embarazos no afectados), la sensibilidad clínica (intervalo de confianza [IC] del 95%) de la SMPFA fue 99,7% (98,0% al 100%), 97,8% (92,5% al 99,4%), 95,8% (86,1% al 98,9%) y 91,7% (78,3% al 97,1%) para T21, T18, T13 y 45,X, respectivamente. Las especificidades clínicas correspondientes (IC del 95%) fueron 99,9% (99,8% al 100%), 99,9% (99,8% al 100%), 99,8% (99,8% al 99,9%) y 99,6% (98,9% al 99,8%). En este grupo de riesgo, la SMPD se evaluó para T21, T18, T13 y 45,X en seis, cinco, dos y cuatro estudios. En los análisis agrupados (246 casos de T21, 112 casos de T18, 20 casos de T13 y 4282 embarazos no afectados), la sensibilidad clínica (IC del 95%) de SMPD fue 99,2% (96,8% al 99,8%), 98,2% (93,1% al 99,6%), 100% (83,9% al 100%) y 92,4% (84,1% al 96,5%) para T21, T18, T13 y 45,X respectivamente. Las especificidades clínicas estuvieron cerca del 100% para T21, T18 y T13 y del 99,8% (98,3% al 100%) para 45,X. Las comparaciones indirectas de la SMPFA y la SMPD para T21, T18 y 45,X no mostraron diferencias estadísticas en la sensibilidad clínica, la especificidad clínica o ambas. Debido a los datos limitados, el metanálisis comparativo de la SMPFA y la SMPD no fue posible para T13.

No fue posible realizar los metanálisis de las PGPNI para 47,XXX, 47,XXY y 47,XYY porque hubo pocos o ningún estudio en uno o más grupos de riesgo.

Conclusiones de los autores

Estos resultados muestran que la SMPFA y la SMPD funcionan de igual manera en cuanto a la sensibilidad y la especificidad clínicas para la detección fetal de T21, T18, T13 y la aneuploidía del cromosoma sexual (ACS). Sin embargo, ningún estudio comparó los dos enfoques directamente en la misma cohorte de pacientes. La exactitud de las PGPNI como una prueba de detección prenatal se ha evaluado principalmente como una prueba de detección de segundo nivel para identificar los embarazos con muy bajo riesgo de aneuploidías fetales (T21, T18 y T13), lo que evita, por lo tanto, procedimientos invasivos. Los métodos de pruebas genómicas prenatales no invasivas parecen ser sensibles y muy específicos para la detección de las trisomías fetales 21, 18 y 13 en poblaciones con alto riesgo. Hay escasez de datos sobre la exactitud de las PGPNI como prueba de detección de primer nivel de aneuploidía en una población de embarazadas no seleccionadas. Con respecto al reemplazo de las pruebas invasivas, el rendimiento de las PGPNI observado en esta revisión no es suficiente para reemplazar las pruebas diagnósticas invasivas actuales.

Se concluyó que debido a los datos actuales sobre el rendimiento de las PGPNI, el cariotipado fetal invasivo todavía es el enfoque diagnóstico necesario para confirmar la presencia de una anomalía cromosómica antes de tomar decisiones irreversibles con respecto al resultado del embarazo. Sin embargo, la mayoría de los estudios de las PGPNI fueron propensos a sesgo, especialmente en cuanto a la selección de las participantes.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Exactitud de las PGPNI para la identificación de anomalías genéticas en fetos

¿Cuál es el problema?

¿Cuán exacta es la nueva prueba (pruebas genómicas prenatales no invasivas) para detectar un número cromosómico anormal en el material genético (ADN) del feto encontrado en la sangre de la madre? Se evaluó la exactitud para el cribado del síndrome de Down (trisomía 21), el síndrome de Edward (trisomía 18), el síndrome de Patau (trisomía 13), el síndrome de Turner (45,X), el síndrome de Klinefelter (47,XXY), el síndrome Triple X (47,XXX) y el síndrome 47,XYY. Hay diferentes métodos en uso para las PGPNI. Se evaluaron la SMPFA (secuenciación masiva en paralelo por fragmentación al azar) que prueba la totalidad del ADN y la SMPD (secuenciación masiva en paralelo dirigida) que prueba una parte dirigida del ADN.

Antecedentes

Hay 46 cromosomas (23 pares) en los seres humanos. Los números anormales de cromosomas pueden causar trastornos genéticos para los que no hay cura. A tener un cromosoma extra se le llama trisomía y a tener un exceso (o menos) del cromosoma sexual se le llama anomalía del cromosoma sexual (ACS). La trisomía más frecuente es el síndrome de Down, que se presenta en cerca de uno en 1000 fetos. Los niños con Down tienen un crecimiento lento, rasgos faciales característicos y discapacidad intelectual leve a moderada, por lo que algunos requieren educación especializada en etapas posteriores de la vida. Sin embargo, los síntomas varían de leves a graves por lo que algunos niños llevan una vida relativamente normal. Las otras trisomías o afecciones por ACS tienen grados variables de discapacidad, pero la posibilidad de que un feto nazca afectado es mucho menor.

Las pruebas de detección actuales para estas afecciones requieren la confirmación de si el feto tiene la afección o no, para lo que se utiliza una prueba invasiva como la amniocentesis. La amniocentesis es un procedimiento donde se obtienen células fetales que flotan en el líquido alrededor del feto al pasar una aguja fina a través del abdomen de la madre y obtener el líquido. De forma alternativa, el tejido se puede obtener de la placenta (muestreo de las vellosidades coriónicas [MVC]). Con estas pruebas invasivas, las embarazadas están expuestas a una mayor probabilidad de perder al feto aunque no esté afectado por el síndrome de Down. Por lo tanto, esta prueba invasiva solamente se les ofrece a las pacientes que se considera que tienen mayores probabilidades de tener un feto afectado.

Lo realizado

Se buscaron los estudios que incluyeron a pacientes de cualquier edad, grupo étnico y edad gestacional embarazadas de un feto único o de más de uno. Se buscaron estudios (hasta el 2016 de julio) que evaluaran la exactitud de la nueva prueba.

Datos encontrados

Se encontraron 65 estudios con 86 139 embarazadas, incluidos 3141 embarazos afectados. Cuarenta y dos estudios (65%) reclutaron a embarazadas con altas probabilidades de tener fetos con un número cromosómico anormal. Cuarenta y ocho estudios (74%) incluyeron solo a pacientes con un embarazo único. Cuarenta y cuatro estudios (68%) utilizaron la SMPFA y 21 estudios (32%) utilizaron la SMPD.

Las PGPNI parecen ser exactas para el cribado de los fetos (únicos o gemelos), especialmente para detectar el síndrome de Down, la trisomía 18 y la trisomía 13. Sin embargo, hubo algunos problemas con la realización de los estudios que hace que se tenga precaución con respecto a los resultados. Lo anterior puede dar lugar a que las PGPNI parezcan funcionar mejor que lo que realmente lo hacen.

Otra información importante a considerar

El método de PGPNI parece funcionar bien en la identificación de los fetos con un número anormal de cromosomas. Sin embargo, cuando una PGPNI detecta un número cromosómico anormal, entonces todavía es necesaria la confirmación mediante pruebas invasivas (como la amniocentesis o el MVC) antes de poder tomar decisiones relacionadas con el embarazo.

Es importante que a las embarazadas se les proporcione información completa sobre los posibles problemas de salud que podrían presentar los recién nacidos afectados por un cromosoma adicional. Por ejemplo, con el síndrome de Down aunque algunos niños presentan discapacidad considerable, otros pueden llevar vidas relativamente normales. Además, en esta revisión la mayoría de los estudios reclutaron a embarazadas con mayores probabilidades de tener fetos con un número cromosómico anormal, de manera que los resultados no se aplican directamente a las poblaciones generales de embarazadas.