



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

**Programa de Doctorado de BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN
TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD**

**Facultad de Medicina
Universidad de Málaga**

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE RESULTADOS DEL PROGRAMA DE DIAGNÓSTICO
PRENATAL DE CROMOSOMOPATIAS, GENOPATÍAS Y ENFERMEDADES
RARAS DE NUESTRO CENTRO.**

**TENDENCIAS EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL INVASIVO EN EL HOSPITAL MATERNO
INFANTIL: TRES DÉCADAS DE CAMBIO DE 1994 A 2024**

**Isidoro Narbona Arias
Mayo, 2025**

Directores:

**Jesús Jiménez López
Ernesto González Mesa**

Tutor/a

Ernesto Gonzalez Mesa





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Isidoro Narbona Arias



<http://orcid.org/0000-0001-9148-9881>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña ISIDORO NARBONA ARIAS

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: EVALUACION DE RESULTADOS DEL PROGRAMA DE DIAGNÓSTICO PRENATAL DE CROMOSOMOPATIAS, GENOPATIAS Y ENFERMEDADES RARAS DE NUESTRO CENTRO.

TENDENCIAS EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL INVASIVO EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL: TRES DÉCADAS DE CAMBIO DE 1994 A 2024

Realizada bajo la tutorización de ERNESTO SANTIAGO GONZALEZ MESA y dirección de ERNESTO SANTIAGO GONZALEZ MESA Y JESÚS JÍMENEZ LÓPEZ (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a MÁLAGA de 09 de MAYO DEL 2025

Fdo.: ISIDORO NARBONA ARIAS Doctorando/a	Fdo.: ERNESTO SANTIAGO GONZALEZ MESA Tutor/a



EFQM AENOR



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido.
29071
Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10
E-mail: doctorado@uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

Fdo.: ERNESTO SANTIAGO GONZALEZ MESA
Director/es de tesis

Fdo.: JESUS JIMENEZ LOPEZ
Director/es de tesis

Certificado director-tutor y declaración publicación aval no usada en tesis previamente

D. / D^a Ernesto Santiago Gonzalez Mesa,

Profesor/a Titular de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

D. / D^a Jesus Salvador Jiménez López,

Profesor Asociado Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

Jefe de UGC de Obstetricia Y Ginecología del Hospital Regional Universitario de Málaga

CERTIFICA/N Que D/D^a. ISIDORO NARBONA ARIAS

ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: "EVALUACION DE RESULTADOS DEL PROGRAMA DE

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE CROMOSOMOPATÍAS, GENOPATÍAS Y ENFERMEDADES RARAS DE NUESTRO CENTRO. Tendencias en el Diagnóstico

Prenatal Invasivo en el Hospital Materno Infantil: Tres Décadas de Cambio de 1994 a 2024"

que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y que la publicación en coautoría que avala la presentación de esta tesis y cuya referencia/s es/son:

1.- Fortún Agud, M.; Marfil González, M.; Monis Rodríguez, S.; Suarez Arana, M.; Blasco Alonso, M.; Jimenez Lopez, J.; Narbona Arias, I. Multidisciplinary Approach in the Diagnosis and Treatment of Twin Anemia Polycythemia Sequence in Monochorionic Twin Pregnancies: Case Report. Life 2024, 14, 1071. <https://doi.org/10.3390/life14091071>

no ha sido utilizada en tesis anteriores ni en la Universidad de Málaga ni en otras Universidades.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga 12 de mayo 2025.

Firman todos

Director/es

Director/a: _____ Director/a: _____

Tutor/a: _____

1. AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos

A mi familia:

Quisiera expresar mi más profundo agradecimiento a mi familia, cuya comprensión, apoyo y amor incondicional han sido la base sobre la cual he podido construir este logro (y tantos otros a lo largo de mi vida).

A mis padres, por ser mis pilares y una fuente constante de inspiración, constancia, honestidad y fortaleza.

A mi mujer, Asun (la mujer de mi vida y mi “codirectora vital”), y a mis hijos, Ángel, Isidoro y Gonzalo, por su paciencia, comprensión y cariño durante este arduo proceso. Sin su aliento y su presencia, este camino habría sido mucho más difícil.

A mis hermanos, M. José, por sus escuchas atentas, su paciencia y su mesura, y a mi cuñado Félix, médico, quien supo transmitirme el concepto de la Medicina como un todo. A mi hermano Diego, por su capacidad de gestión y liderazgo, por su constancia, su disciplina y su determinación para no rendirse ante las dificultades, y a Rocío, su esposa, por su energía, compromiso y generosidad.

A nivel profesional:

Deseo agradecer a todos los profesionales que, a lo largo de mi trayectoria, me han guiado, motivado y ofrecido oportunidades de aprendizaje, aunque sería imposible nombrarlos a todos. Un reconocimiento especial a mis maestros y, en particular, a los jefes de servicio Dr. M. Abehsera, Dr. J. Larracoechea, Dr. J. Herrera y Dr. G. Azumendi, por compartir su vasto conocimiento y su orientación generosa.

A todos mis compañeros en especial a los “adjuntos jóvenes” Rafael, Sergio e Isaac entre otros muchos, gracias por su compañerismo y apoyo incondicional, que han hecho de este recorrido académico una experiencia más enriquecedora y llevadera.

A mi equipo de guardia, con quienes he compartido no solo horas de trabajo, sino también momentos de aprendizaje, esfuerzo y camaradería, gracias por estar siempre ahí.

A los directores de esta tesis:

Finalmente, mi gratitud más sincera a mis directores de tesis, Dr. J. Jiménez y Dr. E. González, por su dedicación, asesoría constante y por creer en mí y en mi trabajo. Su guía ha sido esencial para el desarrollo, la solidez científica y la finalización de esta investigación.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento.

2. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

El doctorando y los directores de la tesis declaran expresamente no mantener ningún conflicto de interés, ni relación directa o indirecta con entidades o terceros que pudiera influir en el desarrollo, los resultados o las conclusiones del presente estudio.

Asimismo, certifican que no existen intereses económicos, profesionales o personales que hayan condicionado el diseño, la ejecución, el análisis o la presentación de esta investigación.

3. RESUMEN-ABSTRACT

Título completo del trabajo

EVALUACION DE RESULTADOS DEL PROGRAMA DE DIAGNÓSTICO PRENATAL DE CROMOSOMOPATIAS, GENOPATIAS Y ENFERMEDADES RARAS DE NUESTRO CENTRO.

Tendencias en el Diagnóstico Prenatal Invasivo en el Hospital Materno Infantil: Tres Décadas de Cambio de 1994 a 2024.

Introducción:

Las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal han experimentado una profunda transformación en las últimas décadas, tanto en volumen como en indicación, motivada por la evolución de los programas de cribado prenatal, los avances en genética molecular y los cambios en la organización asistencial.

Objetivo:

Analizar la evolución de la práctica de técnicas invasivas (AC (AC), biopsia de vellosidades coriales (BVC), cordocentesis (CC) o CC (FUC) en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Materno Infantil de Málaga entre 1994 y 2024, evaluando su frecuencia, indicación, rentabilidad diagnóstica y factores clínicos y organizativos asociados.

Metodología:

Estudio observacional retrospectivo sobre una cohorte de 15.108 procedimientos invasivos. Se analizaron variables clínicas (edad materna, indicación, resultado genético), estructurales (número de partos, red de maternidades provinciales), y técnicas de selección de pacientes (tipo de cribado aplicado). Se emplearon análisis de tendencia, correlación, regresión múltiple, chi-cuadrado y medidas de rendimiento diagnóstico (Valor Predictivo Positivo (VPP), Numero Necesario para Diagnosticar (NND)).

Resultados:

- El volumen de técnicas invasivas disminuyó más del 80 % desde 2004 hasta 2024.
- El cribado prenatal fue la principal indicación (73 % de los procedimientos).
- La rentabilidad diagnóstica aumentó del 5,4 % al 35,9 % entre las primeras y últimas etapas.
- El NND se redujo de 18,6 a 2,8. Se confirmó la relación estadísticamente significativa entre tipo de cribado y rendimiento diagnóstico ($\chi^2 = 902,79$; $p < 0,001$).
- Se evidenció una disociación creciente entre el volumen de partos y el uso de técnicas invasivas a partir de 2016.

Conclusión:

El uso de técnicas invasivas ha evolucionado desde un enfoque cuantitativo basado en cribado demográfico hacia una práctica focalizada y personalizada, altamente rentable y clínicamente dirigida. La transformación del cribado prenatal ha sido el principal motor de esta evolución, que obliga a replantear la formación, centralización y evaluación del diagnóstico invasivo en el contexto actual de la medicina fetal.

Palabras Claves

invasive prenatal diagnosis, amniocentesis, chorionic villus sampling, prenatal screening, NIPT, diagnostic yield, fetal medicine, perinatal health, obstetric epidemiology.

Abstract

Title:

EVALUATION OF THE RESULTS OF THE PRENATAL DIAGNOSIS PROGRAM FOR CHROMOSOMOPATHIES, GENOPATHIES, AND RARE DISEASES AT OUR CENTER.

Trends in Invasive Prenatal Diagnosis at the Maternal and Child Hospital: Three Decades of Change, 1994–2024.

Introduction:

Invasive prenatal diagnostic techniques have undergone a significant transformation in recent decades, both in volume and indication, driven by the evolution of prenatal screening programs, advances in molecular genetics, and changes in healthcare organization.

Objective:

To analyse the evolution of invasive prenatal techniques (amniocentesis, chorionic villus sampling, cordocentesis) at the Fetal Medicine Unit of the Maternal and Child Hospital of Málaga between 1994 and 2024, assessing their frequency, clinical indications, diagnostic yield, and associated structural and epidemiological factors.

Methods:

Retrospective observational study based on a cohort of 15,108 invasive procedures. Clinical variables (maternal age, indication, genetic result), structural indicators (number of births, provincial maternity network), and screening modality were analysed in this study. Statistical methods included trend analysis, correlation, multiple regression, chi-square testing, and performance metrics such as positive predictive value (PPV) and number needed to diagnose (NND).

Results:

- The number of invasive procedures decreased by more than 80% between 2004 and 2024.
- Prenatal screening was the main indication in 73% of cases.
- Diagnostic yield increased from 5.4% in the early years to 35.9% in the most recent stage.
- The number needed to diagnose (NND) dropped from 18.6 to 2.8.
- A statistically significant relationship was found between the type of screening and diagnostic performance ($\chi^2 = 902.79$; $p < 0.001$).
- From 2016 onwards, invasive procedure rates became increasingly independent from overall birth volumes.

Conclusions:

The use of invasive prenatal techniques has evolved from a broad, demographically driven approach to a highly targeted, efficient, and clinically justified practice. The shift in prenatal screening strategies has been the primary driver of this transition, requiring a redefinition of training programs, procedure centralization, and the clinical role of invasive diagnosis within modern fetal medicine.

Keywords:

invasive prenatal diagnosis, amniocentesis, chorionic villus sampling, prenatal screening, NIPT, diagnostic yield, fetal medicine, perinatal health, obstetric epidemiology.

4. INDICE

TABLA DE CONTENIDO

1.	AGRADECIMIENTOS.....	5
2.	DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS.....	7
3.	RESUMEN-ABSTRACT	8
4.	INDICE	13
5.	LISTA DE ABREVIATURAS	18
6.	INTRODUCCIÓN.....	21
6.1.	Justificación	21
6.2.	Objetivos del Estudio:	23
6.3.	Hipótesis Principal:.....	24
7.	MARCO TEÓRICO	27
7.1.	Introducción a las Técnicas Invasivas de Diagnóstico Prenatal	27
7.2.	Evolución Histórica de las Técnicas Invasivas	28
7.3.	Tipos de Técnicas Invasivas	31
7.3.1.	Listado de verificación previo procedimiento (checklist)	31
7.3.2.	Tipos de técnicas invasivas:	32
7.3.3.	Cuidados Control postprocedimiento	56
7.3.4.	Formación, Entrenamiento y control de calidad	58
7.3.5.	Características Diferenciales de las diferentes técnicas invasivas:.....	59
7.3.6.	Comparativa de las principales indicaciones de las Técnicas Invasivas.....	60
7.3.7.	Riesgos Asociados a las Técnicas Invasivas.....	61
7.3.8.	Reflexión final integradora	63
7.4.	Análisis Genéticos en Muestras Fetales	65
7.4.1.	Técnicas de diagnóstico rápido (FISH, QF-PCR)	65
7.4.2.	Cariotipo convencional.....	67
7.4.3.	Microarray cromosómico (array-CGH o SNP-array)	71
		13

7.4.4.	Estudios Moleculares Dirigidos y Secuenciación Sanger	74
7.4.5.	Secuenciación masiva (NGS): Paneles y Exoma Prenatal	77
7.5.	Integración de Técnicas Diagnósticas: De lo Invasivo a lo Personalizado	80
7.6.	Cribado de Cromosomopatías	82
7.6.1.	Introducción	82
7.6.2.	Cribado basado en la edad materna	83
7.6.3.	Cribado Bioquímico de Cromosomopatías en el Segundo Trimestre.....	84
7.6.4.	Cribado ecográfico del segundo trimestre: Sonograma genético	85
7.6.5.	Cribado combinado del primer trimestre como método de cribado de cromosomopatías	86
7.6.6.	Mejora de resultados en el cribado de cromosomopatías: Definición de metodologías	87
7.6.7.	Test combinado como método actual de cribado de cromosomopatías	90
7.6.8.	Otros marcadores ecográficos de cromosomopatías: Hueso Nasal, Regurgitación Tricuspídea, Ductus Venoso.....	100
7.6.9.	El test combinado en la era del test prenatal no invasivo	102
7.6.10.	Test Prenatal No Invasivo de Cromosomopatías	105
7.7.	Impacto ético y toma de decisiones:	130
7.8.	Conclusión	132
7.9.	Visión Futura del Diagnóstico Prenatal	134
7.9.1.	Inteligencia artificial en medicina materno-fetal	134
7.9.2.	Universalización del test prenatal no invasivo	134
7.9.3.	Secuenciación fetal no invasiva completa (WGS).....	135
7.9.4.	Identificación de enfermedades genéticas tratables: hacia un cribado con valor terapéutico	135

7.9.5.	Resumen: Hacia la Medicina Fetal de Precisión.....	137
8.	METODOLOGÍA.....	138
8.1.	Diseño del estudio.....	138
8.2.	Emplazamiento	138
8.3.	Población y Muestra.....	139
8.3.1.	Población de Estudio:	139
8.3.2.	Muestra:.....	139
8.4.	Variables Analizadas.....	139
8.5.	Recogida de datos	140
8.6.	Análisis Estadístico:	140
8.7.	Formato de escritura y referencias bibliográficas.....	141
8.8.	Herramientas digitales empleadas	141
8.9.	Autorizaciones y aspectos éticos:	142
8.9.1.	Autorizaciones	142
8.9.2.	Aspectos éticos.....	142
9.	RESULTADOS.....	144
9.1.	Análisis Descriptivo de los Datos	144
9.1.1.	Distribución y Evolución de las Técnicas Invasivas	144
9.1.2.	Evolución anual y Distribución de las técnicas Invasivas.....	145
9.1.3.	Evolución y distribución de las técnicas invasivas desde la inclusión de la biopsia vellosidades coriales (2008–2024)	147
9.1.4.	Análisis de la variación interanual de técnicas invasivas	150
9.1.5.	Evolución del porcentaje relativo de cada técnica	152
9.1.6.	Tasa de Técnicas Invasivas.....	153
9.1.7.	Características poblacionales:	154
9.1.8.	Indicaciones de las TI realizadas.	168
9.1.9.	Evolución y Distribución de las pruebas Genéticas Aplicadas: De la Citogenética a la Secuenciación del Exoma	171

9.1.10.	Evaluación de los resultados de la QF-PCR en el diagnóstico prenatal invasivo (2008–2024).....	198
9.1.11.	Rendimiento de las técnicas invasivas.....	217
9.1.12.	Utilidad del Diagnóstico Prenatal Invasivo en la Identificación de Genopatías, Enfermedades Raras, poco frecuentes o Minoritarias.....	232
9.2.	Identificación de Factores Asociados al Cambio en el Número de Técnicas.....	240
9.2.1.	Número de Partos:.....	240
9.2.2.	Influencia del Tipo de Cribado sobre la Frecuencia de Técnicas Invasivas.....	265
10.	DISCUSIÓN.....	280
10.1.	Introducción a la discusión	280
10.2.	Interpretación general de los hallazgos	281
10.3.	Comparación con la literatura científica.....	282
10.4.	Implicaciones clínicas, organizativas y sanitarias.....	283
10.5.	Fortalezas del estudio	285
10.6.	Limitaciones del estudio	287
10.7.	Respuesta a los objetivos del estudio	289
10.8.	Hacia un cribado universal con TPNI: una propuesta basada en la evidencia.....	292
10.9.	Conclusión de la discusión	294
11.	CONCLUSIONES.....	296
11.1.	Evolución de las técnicas invasivas.....	296
11.2.	Impacto del cribado prenatal	296
11.3.	Rentabilidad diagnóstica y eficiencia clínica.....	297
11.4.	Relevancia organizativa y asistencial	297
11.5.	Impacto sobre el diagnóstico de Genopatías o enfermedades raras o minoritarias	297
11.6.	Valor y papel actual del diagnóstico invasivo	298
11.7.	Recomendaciones y líneas futuras.....	298
12.	BIBLIOGRAFÍA.....	300

13. ANEXOS.....	308
Anexo 1:.....	308
Anexo 2.....	311

5. LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
AC	Amniocentesis
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACM	Arteria Cerebral Media
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ADN-ic / cfDNA	ADN libre circulante (cell-free DNA)
AFP	Alfa-fetoproteína (Alpha-fetoprotein)
AFM	Alteraciones de la Fosa Media
AH	Alteraciones del Hígado
array-CGH	Hibridación Genómica Comparada en Microarrays (Array-based Comparative Genomic Hybridization)
AUU	Arteria Umbilical
BVC	Biopsia de Velloidades Coriales
CC	Cordocentesis / Funiculocentesis
CCPT	Cribado Combinado del Primer Trimestre
CGH-array	Microarray de Hibridación Genómica Comparada (Comparative Genomic Hybridization array)
CIR	Crecimiento Intrauterino Restringido
CSS	Counting Statistics Sequencing (Secuenciación basada en conteo estadístico)
dPCR	digital PCR (PCR digital)
DS	Desviación Estándar
EG	Edad Gestacional
FCF	Frecuencia Cardíaca Fetal
FISH	Hibridación in situ fluorescente (Fluorescence In Situ Hybridization)
FMF	Fetal Medicine Foundation
fβ-hCG	Fracción libre de la subunidad beta de la Gonadotropina Coriónica Humana (free beta-Human Chorionic Gonadotropin)
HMI	Hospital Materno Infantil
HN	Hueso Nasal
hCG	Gonadotropina Coriónica Humana (Human Chorionic Gonadotropin)
ISCN	International System for Human Cytogenomic Nomenclature

LCR	Longitud Cráneo-Rabadilla
MCP	Mosaicismo Corial Confinado (Mosaicism Confined to the Placenta)
MoM	Múltiplos de la Mediana (Multiples of the Median)
MPSS	Massively Parallel Shotgun Sequencing (Secuenciación Masiva en Paralelo tipo Shotgun)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NGS	Next Generation Sequencing (Secuenciación de Nueva Generación)
NHS	National Health Service (Reino Unido)
NND	Número Necesario para Diagnosticar
OCI	Orificio Cervical Interno
PAPP-A	Proteína A plasmática asociada al embarazo (Pregnancy-Associated Plasma Protein A)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reacción en Cadena de la Polimerasa)
PGT-M	Diagnóstico Genético Preimplantacional para Enfermedad Monogénica
PGT-SR	Diagnóstico Genético Preimplantacional para Reordenamientos Estructurales
PPV / VPP	Valor Predictivo Positivo (Positive Predictive Value)
QF-PCR	PCR Fluorescente Cuantitativa en Tiempo Real (Quantitative Fluorescent PCR)
qPCR	quantitative PCR (PCR cuantitativa)
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RGPD	Reglamento General de Protección de Datos
RPM	Rotura Prematura de Membranas
RT	Regurgitación Tricuspídea
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SESEGO-	Sección de Ecografía de la SEGO – Sociedad Española de
SEMPE	Medicina Perinatal
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (Polimorfismo de Nucleótido Único)
SNP-array	Microarray basado en Polimorfismos de Nucleótido Único (Single Nucleotide Polymorphism array)
STR	Repeticiones Cortas en Tándem (Short Tandem Repeats)

T13	Trisomía 13 (Síndrome de Patau)
T18	Trisomía 18 (Síndrome de Edwards)
T21	Trisomía 21 (Síndrome de Down)
TD	Tasa de Detección (Detection Rate)
TFP	Tasa de Falsos Positivos (False Positive Rate)
TI	Técnicas Invasivas
TN	Translucencia Nucal
TPNI	Test Prenatal No Invasivo
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
β -hCG	Subunidad beta de la Gonadotropina Coriónica Humana (beta-Human Chorionic Gonadotropin)

6. INTRODUCCIÓN

6.1. Justificación

El diagnóstico prenatal ha experimentado un avance sin precedentes desde mediados del siglo XX, constituyéndose como una disciplina fundamental dentro de la medicina materno-fetal. Las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal (principalmente la AC, la BVC, y la CC) han sido, durante décadas, la piedra angular para la obtención de muestras fetales que permitan detectar anomalías cromosómicas, genéticas, infecciosas o hematológicas con fines diagnósticos o terapéuticos.

Desde su introducción, estas técnicas han permitido identificar con precisión una gran variedad de patologías fetales y han brindado a los profesionales de la salud y a las familias herramientas para la toma de decisiones informadas sobre el curso del embarazo. Su evolución técnica, con la mejora de los métodos ecoguiados, el refinamiento en la selección de casos y el desarrollo paralelo de tecnologías moleculares más sofisticadas ha contribuido a incrementar su seguridad, disminuir la tasa de complicaciones y ampliar su capacidad diagnóstica.

Sin embargo, en las últimas dos décadas, la aparición de nuevas estrategias de cribado no invasivo (como el análisis de ADN fetal en sangre materna (TPNI), los algoritmos integrados de cribado del primer trimestre y los avances en ecografía estructural de alta resolución) ha supuesto un cambio paradigmático en el enfoque del diagnóstico prenatal. Estas innovaciones, altamente sensibles y específicas para la detección de aneuploidías comunes, han desplazado parcialmente el papel de las técnicas invasivas, reservándolas cada vez más para casos con hallazgos ecográficos, antecedentes genéticos familiares o confirmación de resultados positivos en el cribado no invasivo.

En este contexto, resulta esencial realizar un análisis retrospectivo de la evolución del uso de estas técnicas, no solo desde un punto de vista cuantitativo, sino también cualitativo, analizando cómo han cambiado las indicaciones, los perfiles de riesgo de las gestantes, y la integración de estas técnicas con otras herramientas diagnósticas. El conocimiento de estas tendencias puede ayudar a

comprender mejor los procesos de transformación asistencial y su impacto en la calidad del diagnóstico prenatal ofrecido a las pacientes.

El Hospital Materno Infantil de Málaga (HMI), como centro terciario de referencia en medicina fetal en Andalucía, ha desempeñado un papel crucial en la implementación y desarrollo de estas técnicas invasivas desde hace más de tres décadas. Su condición de unidad de referencia regional y su elevada casuística lo convierten en un escenario idóneo para estudiar los cambios ocurridos en la práctica clínica del diagnóstico prenatal invasivo. Evaluar la evolución del uso de la AC, la BVC y la CC en este centro proporciona una oportunidad única para explorar las transformaciones en la práctica asistencial, valorar el impacto de las innovaciones tecnológicas, y analizar la influencia de los cambios en las recomendaciones clínicas y en la percepción de los riesgos por parte de profesionales y pacientes.

Este estudio se justifica, por tanto, en la necesidad de documentar y analizar críticamente la evolución histórica del uso de las técnicas invasivas en un entorno clínico de referencia, aportando información útil no solo para la comprensión del pasado, sino también para la planificación futura de la atención prenatal. Sus resultados pueden contribuir a optimizar los protocolos de actuación, reforzar los criterios de indicación, y adaptar las decisiones clínicas a los nuevos contextos de medicina personalizada, con el objetivo final de mejorar la atención y los resultados perinatales en mujeres embarazadas con sospecha de patología fetal.

6.2. Objetivos del Estudio:

El objetivo principal de este estudio es evaluar las tendencias del uso de las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal en el HMI entre 1994 y 2024.

Los objetivos específicos incluyen:

1. Analizar el número de técnicas invasivas realizadas cada año y evaluar los cambios en las tendencias temporales
2. Estudiar los factores que han influido en los cambios observados en la frecuencia de estas técnicas, especialmente:
 - 2.1. Evolución del número de nacimientos:
 - 2.1.1. Evaluar la evolución del número de partos atendidos en el HMI y contextualizarla respecto a los nacimientos en la provincia de Málaga, Andalucía y España.
 - 2.1.2. Evaluar la influencia del número de maternidades abiertas y el número total de nacimientos en los partos en el HMI y la influencia de ellos en los cambios de tendencias en el número de técnicas invasivas
 - 2.2. Evaluar la influencia de los modelos de cribado prenatal:
 - Determinar la relación entre la implementación de distintos modelos de cribado (edad materna, cribado del segundo trimestre, test combinado del primer trimestre y TPNI) y la frecuencia y rendimiento diagnóstico de las técnicas invasivas.
3. Evaluar la rentabilidad diagnóstica y el impacto clínico de las técnicas genéticas moleculares avanzadas, especialmente los arrays de CGH y la secuenciación dirigida y exoma prenatal.
4. Describir los casos de enfermedades raras diagnosticadas mediante técnicas invasivas, analizando su frecuencia, perfil genético y características clínicas.

6.3. Hipótesis Principal:

El programa de diagnóstico prenatal de cromosomopatías, genopatías y enfermedades raras implementado en el Hospital Materno Infantil de Málaga ha sido efectivo en el periodo 1994–2024.

Criterios para considerar la efectividad del programa:

1. Adaptabilidad del uso de técnicas invasivas a los cambios en el modelo de cribado prenatal:

Se considerará efectivo si el descenso en la tasa de técnicas invasivas guarda coherencia con la implementación progresiva de estrategias de cribado más eficaces y seguras (como el test combinado y el TPNI), sin menoscabar la rentabilidad diagnóstica global del programa.

2. Rentabilidad diagnóstica adecuada para cada etapa de cribado:

El programa será considerado efectivo si la rentabilidad diagnóstica (definida como el porcentaje de resultados positivos sobre procedimientos concluyentes) mejora progresivamente con los avances en el cribado y la selección de pacientes, como se ha documentado en la transición del cribado por edad materna al test combinado y al TPNI.

3. Reducción del número necesario para diagnosticar (NND):

Una disminución progresiva del NND a lo largo de las etapas del cribado indicará una mejora en la eficiencia diagnóstica del programa, lo que constituye un marcador indirecto de efectividad.

4. Capacidad del programa para diagnosticar enfermedades raras de forma precoz y precisa:

La identificación de patologías de baja prevalencia con relevancia clínica significativa (mediante técnicas como arrays o exoma) es un criterio de alto valor añadido, que refuerza la utilidad del programa más allá de las aneuploidías comunes.

5. Alineación con estándares éticos y calidad asistencial:

Aunque no se evaluaron las complicaciones directamente, el mantenimiento de una práctica centrada en la paciente, con reducción de indicaciones innecesarias y optimización del uso de técnicas no invasivas, es un indicador de calidad y efectividad en la implementación del programa.

6. Consideración del contexto demográfico y estructural:

La efectividad del programa debe valorarse también en relación con la evolución del número de nacimientos y la centralización obstétrica en la provincia de Málaga. La coherencia entre la disponibilidad de maternidades, el volumen de partos atendidos en el HMI y la frecuencia de técnicas invasivas será un elemento clave para interpretar adecuadamente las tendencias observadas.

Estrategia analítica para contrastar la hipótesis

Para evaluar la efectividad del programa de diagnóstico prenatal y contrastar la hipótesis principal, se llevó a cabo una estrategia analítica basada en tres pilares:

1. Evaluación longitudinal de las indicaciones y resultados diagnósticos de las técnicas invasivas

Se analizó la evolución anual del número de procedimientos invasivos, su relación con los cambios en los modelos de cribado y su rentabilidad diagnóstica. Se compararon etapas cronológicas mediante pruebas estadísticas para determinar la existencia de diferencias significativas.

2. Análisis del contexto demográfico y estructural.

Se evaluó la evolución del número de partos atendidos en el Hospital Materno Infantil y se contextualizó en relación con los nacimientos registrados en la provincia de Málaga, en Andalucía y en el conjunto de España. De igual modo, se analizó la influencia del número de maternidades activas en la provincia y el proceso de centralización obstétrica sobre la demanda y la práctica de técnicas invasivas.

Este componente permitió interpretar las tendencias observadas en su marco asistencial real, garantizando que la valoración de la efectividad del programa tuviera en cuenta no solo los cambios en los modelos de cribado, sino también la dinámica poblacional y organizativa que condiciona la actividad hospitalaria.

3. Análisis del impacto de la introducción de técnicas genéticas avanzadas

Se estudió el efecto de la incorporación progresiva de arrays CGH, paneles dirigidos y exoma prenatal sobre el rendimiento diagnóstico, detectando patologías no visibles mediante técnicas citogenéticas convencionales.

4. Estudio de casos de enfermedades raras detectadas prenatalmente

Se identificaron y describieron casos de enfermedades poco frecuentes diagnosticadas gracias a técnicas invasivas y moleculares, valorando su relevancia clínica y su contribución al valor añadido del programa.

7. MARCO TEÓRICO

7.1. Introducción a las Técnicas Invasivas de Diagnóstico Prenatal

Las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal comprenden un conjunto de procedimientos ecoguiados que permiten acceder al medio interno fetal con el objetivo de obtener muestras de origen fetal y/o placentario. Estas muestras pueden obtenerse de la placenta, mediante la BVC; del líquido amniótico, a través de la AC; o de la sangre fetal, mediante la punción de los vasos del cordón umbilical, técnica conocida como cordocentesis.

Estas técnicas se realizan con la finalidad de estudiar el cariotipo fetal, detectar enfermedades genéticas o metabólicas, analizar infecciones fetales, realizar estudios hematológicos fetales o aplicar tratamientos intrauterinos. Constituyen una herramienta fundamental en el diagnóstico prenatal cuando se sospechan anomalías fetales, enfermedades hereditarias o alteraciones cromosómicas(1).

Todas ellas tienen un carácter invasivo, ya que requieren acceder a cavidad uterina o tejidos fetales, lo que conlleva ciertos riesgos, siendo el más importante la pérdida fetal. Aunque históricamente se estimaba un riesgo global de pérdida gestacional del 1% (1 en 100), los estudios más recientes indican que el riesgo directamente atribuible a la técnica (AC o BVC) es mucho menor, del orden de 0.2% (1 en 500), y que la mayoría de las pérdidas están relacionadas con la patología fetal subyacente y no con la técnica per se.(2,3)

7.2. Evolución Histórica de las Técnicas Invasivas

Desde su aparición en la década de 1960, las técnicas invasivas han experimentado una evolución paralela a los avances en genética, biología molecular y ecografía obstétrica. La **AC** fue la primera técnica implementada de forma generalizada, utilizada inicialmente para la determinación del sexo fetal y el diagnóstico de enfermedades hereditarias ligadas al cromosoma X. Su aplicación se extendió rápidamente al estudio del cariotipo fetal, sobre todo en gestantes de edad materna avanzada, convirtiéndose en el estándar diagnóstico de anomalías cromosómicas en las décadas posteriores.

En los años ochenta se introdujo la **BVC**, que permitió adelantar el diagnóstico genético al primer trimestre, brindando a las familias resultados precoces entre las semanas 11 y 13 de gestación. Esta ventaja temporal supuso un gran avance en la toma de decisiones reproductivas. Posteriormente, la **CC** se incorporó como técnica complementaria, tanto diagnóstica como terapéutica, especialmente útil en situaciones como la hidropesía fetal, infecciones intrauterinas congénitas o anemias fetales severas.

Durante las últimas dos décadas, el desarrollo de programas de **cribado combinado ecográfico y bioquímico**, así como la incorporación del **Test Prenatal No Invasivo (TPNI)**, ha transformado el panorama del diagnóstico prenatal. Estos avances han reducido notablemente el volumen global de técnicas invasivas al mejorar la estratificación del riesgo, pero han reforzado su papel como técnicas de **alta especificidad diagnóstica**, reservadas para situaciones clínicas concretas con sospecha elevada.

La **Tabla 1** resume los principales hitos cronológicos que han marcado la evolución del diagnóstico prenatal invasivo:

Tabla 1. Hitos Claves en el desarrollo de las Técnicas Invasivas

Década	Hito Clave
1960s	Se inicia la AC para conocer el sexo fetal y estudiar enfermedades hereditarias ligadas al cromosoma X.
1970s	Se generaliza uso AC para el estudio del cariotipo fetal, especialmente en mujeres ≥ 35 años.
1980s	Introducción de la BVC, permitiendo diagnóstico en el primer trimestre.
1990s	Aparición de la CC como técnica diagnóstica y terapéutica.
2000s en adelante	Desarrollo del cribado combinado, array-CGH y secuenciación. Aparición del TPNI, lo que reduce el número de procedimientos invasivos.

 Comentario:

Las técnicas invasivas han pasado de ser una herramienta de cribado universal a una intervención dirigida, personalizada y mucho más segura gracias a la mejora tecnológica, la precisión ecográfica y el entrenamiento profesional. Actualmente, su indicación está basada en la estratificación individual del riesgo y en la complementariedad con las técnicas no invasivas de última generación.

Desde su introducción, el diagnóstico prenatal invasivo se ha consolidado como un recurso esencial en la evaluación prenatal de anomalías cromosómicas y otras afecciones fetales. Técnicas como la AC, la BVC o la CC han permitido a los profesionales identificar y gestionar condiciones genéticas y estructurales del feto, brindando a las familias opciones informadas para el manejo del embarazo. No obstante, su evolución no ha sido uniforme: los avances en los métodos de cribado no invasivo, junto con cambios en las indicaciones clínicas, han influido de forma significativa en su uso y frecuencia a lo largo del tiempo.

Actualmente, el uso de técnicas invasivas está orientado a un enfoque **personalizado y dirigido**, sustentado en modelos de cribado multimodal, interpretación genética avanzada y decisiones clínicas compartidas. El valor de estas técnicas reside, más que en su frecuencia de uso, en su capacidad para confirmar o descartar de forma definitiva anomalías fetales, aportando información clave para el asesoramiento prenatal y la toma de decisiones reproductivas.

7.3. Tipos de Técnicas Invasivas

7.3.1. Listado de verificación previo procedimiento (checklist)

Antes de realizar cualquier técnica invasiva de diagnóstico prenatal, se debe aplicar un protocolo de preparación sistematizado y estandarizado, que garantice la seguridad materno-fetal, minimice errores y optimice el rendimiento diagnóstico. Este protocolo, común a la AC, la BVC y la CC, incluye la verificación de múltiples aspectos clínicos, técnicos y administrativos, y debe ejecutarse de forma rigurosa antes de proceder a la intervención.

Las verificaciones por realizar son:

1. **Verificación de la indicación clínica:** Confirmar que existe una indicación médica válida, como hallazgos ecográficos, cribado alterado, historia familiar de patología genética, sospecha de infección congénita, etc.
2. **Edad gestacional adecuada para la técnica:**
 - BVC: entre 11+0 y 13+6 semanas.
 - AC: ≥ 16 semanas.
 - CC: ≥ 18 semanas.
3. **Asesoramiento genético adecuado y documentado:** Información clara y completa sobre riesgos, beneficios, limitaciones y tipo de análisis que se realizará (QF-PCR, cariotipo, array-CGH, secuenciación, etc.).
4. **Consentimiento informado firmado:** Debe incluir información sobre el procedimiento, los riesgos, la posibilidad de resultados inciertos, falsos positivos/negativos, y debe estar firmado antes del procedimiento (idealmente 24 h antes).
5. **Determinación del Rh materno:** En mujeres Rh negativas se debe administrar inmunoglobulina anti-D dentro de las 72 h posteriores, salvo que se confirme feto Rh negativo.
6. **Serologías actualizadas (VIH, VHB, VHC):** No contraindican el procedimiento, pero requieren valoración individual y precauciones específicas.
7. **Revisión de contraindicaciones relativas:** Isoinmunización, infección activa, hematomas masivos, RPM, alteraciones graves de coagulación.

8. **Preparación del material y del equipo:** Disposición del instrumental adecuado, ecógrafo calibrado, personal entrenado, disponibilidad del laboratorio para recepción de muestras.
9. **Valoración ecográfica previa al procedimiento:** Confirmación de viabilidad fetal, cantidad de líquido, localización placentaria, mapeo si es gemelar.

7.3.2. Tipos de técnicas invasivas:

7.3.2.1. Amniocentesis (4)

La AC es una técnica de diagnóstico prenatal invasivo ampliamente utilizada desde mediados del siglo XX. Fue descrita por primera vez en 1966 por Steele y Berg (5).

El Procedimiento consiste en la introducción percutánea de una aguja fina (20-22G) a través de la pared abdominal materna, la pared uterina y las membranas ovulares, hasta alcanzar la cavidad amniótica. Todo el proceso se realiza bajo control ecográfico continuo, lo que garantiza una localización precisa del sitio de punción y una monitorización constante del feto, la placenta y el volumen del líquido amniótico. Una vez posicionada correctamente la aguja, se aspira una muestra de entre 15 y 20 mililitros de líquido amniótico, el cual contiene células fetales descamadas, ADN libre y otros componentes que permiten realizar diversos análisis diagnósticos. Con el paso de los años, ha sido perfeccionada hasta convertirse en una herramienta esencial en la evaluación prenatal, especialmente durante el segundo trimestre del embarazo.

Este procedimiento se realiza habitualmente a partir de la semana 16 de gestación, momento en el que se ha completado la fusión entre el amnios y el corion, lo que disminuye el riesgo de complicaciones como la rotura prematura de membranas. La realización de una AC antes de la semana 15 (AC precoz) se asocia a un mayor riesgo de efectos adversos, entre ellos malformaciones ortopédicas (como el pie zambo), fallo en el cultivo celular y complicaciones neonatales (6–8) por lo que no se recomienda salvo circunstancias excepcionales.

La utilidad diagnóstica de La AC permite realizar un amplio espectro de estudios diagnósticos en el líquido amniótico:

- **Estudios cromosómicos:** cariotipo convencional, QF-PCR, FISH o microarrays.
- **Estudios moleculares:** secuenciación Sanger, paneles genéticos, exoma.
- **Estudios bioquímicos:** análisis de metabolitos en sospecha de enfermedades metabólicas.
- **Microbiología:** detección de infecciones fetales (CMV, toxoplasmosis, parvovirus B19).

7.3.2.1.1. Indicaciones

Las indicaciones para la realización de AC han experimentado una evolución significativa en las últimas décadas. Inicialmente, el procedimiento se ofrecía fundamentalmente en función de criterios clínicos generales, siendo la edad materna el principal determinante. Durante años, se estableció el umbral de 35 años como punto de corte, por encima del cual se consideraba elevado el riesgo de aneuploidías fetales (especialmente la Trisomía 21 (T21)) lo que justificaba su indicación de manera casi sistemática.

No obstante, la incorporación progresiva de métodos de cribado prenatal más eficaces y personalizados, como el cribado combinado del primer trimestre (CCPT) y el TPNI, ha relegado la edad materna como único criterio de decisión.

En la actualidad, la indicación de una AC responde a un enfoque más individualizado, que incluye situaciones como: cribado combinado o TPNI con resultado de alto riesgo; hallazgos ecográficos sugestivos de malformaciones fetales; sospecha de infección fetal (por ejemplo, citomegalovirus, toxoplasma o corioamnionitis); necesidad de diagnóstico genético molecular ante enfermedades monogénicas; sospecha de alteraciones metabólicas hereditarias; y, en menor medida, evaluación de madurez pulmonar fetal, cuya indicación es hoy muy restringida.

Asimismo, en determinados casos, puede contemplarse la realización del procedimiento a petición materna, motivada por ansiedad gestacional, siempre

que sea valorada en el marco de un adecuado proceso de asesoramiento genético.

7.3.2.1.2. Procedimiento

7.3.2.1.2.1. Valoración y planeamiento ecográfico

Previo a la realización de la AC, la gestante debe colocarse en decúbito supino, en una posición lo más horizontal posible, lo que facilita el acceso ecográfico y anatómico a la cavidad amniótica. En esta fase inicial, resulta esencial confirmar la viabilidad fetal, una edad gestacional superior a las 15 semanas, y la adecuada fusión entre las membranas amniótica y coriónica, condiciones indispensables para minimizar riesgos.

La evaluación ecográfica debe realizarse de forma sistemática, mediante cortes transversales del útero con el transductor orientado perpendicularmente al abdomen materno. Esta técnica permite identificar el mayor acúmulo de líquido amniótico (pool), preferiblemente alejado del feto, así como determinar la localización placentaria y valorar la movilidad fetal. Es fundamental mantener la perpendicularidad del transductor, ya que una inclinación inadecuada puede generar zonas de sombra o ángulos ciegos que dificulten la correcta identificación de estructuras críticas.

Deben evitarse los pools periféricos (como aquellos situados en el fondo uterino o cercanos al cuello) debido al mayor riesgo de complicaciones. Se priorizarán, en cambio, zonas centrales amplias que permitan un trayecto rectilíneo y seguro de la aguja. La imagen ecográfica debe permitir visualizar de forma clara y continua todo el trayecto desde la piel hasta la cavidad amniótica. La punción se realiza habitualmente con un ángulo aproximado de 45° respecto al plano sagital materno, asegurando en todo momento la monitorización visual del avance de la aguja.

7.3.2.1.2.2. Fases de la punción

El procedimiento de AC puede dividirse en cuatro fases sucesivas, cada una con consideraciones técnicas específicas que optimizan la seguridad materno-fetal:

1. **Punción abdominal:** La aguja debe atravesar la piel materna aplicando una presión progresiva y controlada. Durante su trayecto inicial, es crucial evitar

la perforación inadvertida de asas intestinales no identificadas, una complicación que puede surgir si el plano ecográfico no se mantiene estrictamente perpendicular al abdomen. La punción de estructuras intestinales, aunque infrecuente, puede desencadenar corioamnionitis y, en casos graves, sepsis materna.

2. **Punción uterina:** Esta fase representa uno de los momentos más delicados del procedimiento. El útero está recubierto por peritoneo, cuya perforación puede generar molestias significativas. Por ello, antes de cruzar la pared uterina, se recomienda confirmar el eje y la dirección de la aguja, ya que cualquier movimiento brusco o involuntario de la paciente puede alterar su trayectoria.
3. **Entrada en la cavidad amniótica:** Justo antes de penetrar la cavidad, es aconsejable detener brevemente el avance para verificar con precisión la localización de la aguja. En esta fase, toda su longitud debe visualizarse claramente dentro del plano ecográfico. Se debe ajustar el transductor a un ángulo de 90° respecto a la aguja con el fin de garantizar la visualización continua. Una entrada incompleta puede dar lugar al fenómeno conocido como *tenting* (en el que las membranas se separan sin ser atravesadas, dificultando o impidiendo la aspiración del líquido amniótico).
4. **Detención del avance:** Una vez que la aguja ha accedido a la cavidad amniótica, debe introducirse entre 1 y 2 centímetros, evitando posicionarse cerca de la pared posterior del útero o en dirección directa al feto. Esta precaución minimiza el riesgo de desplazamiento accidental o de lesiones fetales secundarias a movimientos espontáneos.

7.3.2.1.2.3. *Aspiración del líquido amniótico*

Una vez confirmada la correcta posición de la aguja en la cavidad amniótica, se procede a la retirada del mandril por parte del asistente, quien conecta a continuación el adaptador del sistema de aspiración, habitualmente un dispositivo tipo *Vacutainer*®. El tubo de vacío se inserta en el soporte hasta perforar su tapa, lo que permite una aspiración automática del líquido amniótico mediante presión negativa controlada.

Se recomienda obtener un volumen de entre 15 y 20 mililitros, procurando evitar la contaminación hemática, que puede interferir en determinadas pruebas diagnósticas. Aunque tradicionalmente se descartaban los primeros mililitros de muestra (con el objetivo de minimizar falsos positivos en la determinación de alfa-fetoproteína (AFP) y la contaminación materna), esta práctica ha quedado en desuso, dado que actualmente no se realiza dicha determinación de forma sistemática en todos los casos.

En situaciones en las que, tras dos intentos, no se logra obtener el volumen requerido, se aconseja reprogramar el procedimiento al cabo de una semana. No obstante, si se obtiene al menos 1 ml de líquido, puede considerarse realizar un análisis limitado, como una QF-PCR rápida, siempre que se ajuste a la indicación clínica planteada.

7.3.2.1.3. Riesgos y complicaciones

Aunque la AC es una técnica segura cuando se realiza por personal entrenado, no está exenta de riesgos. La principal preocupación es el riesgo de pérdida gestacional, clásicamente estimado en alrededor de 1%, pero que en la actualidad tras diferentes estudio de revisión y se ha estimado en torno al **0,5%** en el segundo trimestre, aunque los estudios más recientes sugieren que este riesgo podría ser menor (<0,2%) en manos expertas (3).

Otras posibles complicaciones asociadas a la AC incluyen la pérdida transitoria de líquido amniótico, que ocurre en aproximadamente un 0,3 % de los casos, así como hemorragias placentarias de carácter leve. La infección intraamniótica es una complicación muy infrecuente, al igual que la formación de hematomas en la pared abdominal. El traumatismo fetal es excepcional en la práctica clínica actual, gracias al uso sistemático de la ecografía en tiempo real. En mujeres RhD negativas, existe el riesgo de isoinmunización, motivo por el cual se recomienda la administración profiláctica de inmunoglobulina anti-D tras la realización del procedimiento

Para la optimización de la técnica, a medida que se ha acumulado experiencia internacional, se han identificado múltiples factores que influyen en la seguridad y la eficacia de la AC. Entre ellos destacan la correcta planificación ecográfica previa, la elección del trayecto más corto y seguro para la aguja, la evitación de

estructuras vasculares y placentarias, y el uso de agujas de calibre adecuado. Asimismo, la experiencia del operador ha demostrado ser un factor determinante para minimizar el riesgo de complicaciones.

7.3.2.1.4. Consideraciones en gestaciones gemelares

En el contexto de embarazos múltiples, la AC sigue siendo una técnica segura y eficaz, aunque su realización conlleva ciertos desafíos técnicos adicionales que requieren una planificación meticulosa. Es fundamental realizar un mapeo ecográfico exhaustivo previo al procedimiento, con identificación clara y precisa de los sacos amnióticos, las placentas y los fetos, a fin de evitar errores en la asignación de muestras y optimizar la seguridad fetal.

La punción del saco correspondiente al feto A debe realizarse en primer lugar, seguida de la del feto B, manteniéndose en todo momento un registro diferenciado y claramente identificado de las muestras obtenidas. En gestaciones dicoriales, es posible realizar una o dos punciones, según la accesibilidad ecográfica y la disposición anatómica. En algunos casos seleccionados, puede contemplarse la opción de acceder al segundo saco a través de la membrana interamniótica. No obstante, esta práctica debe considerarse excepcional, ya que conlleva el riesgo de iatrogenia al convertir una gestación biamniótica en funcionalmente monoamniótica, con las implicaciones clínicas que ello conlleva.

En gestaciones monocoriales, por su parte, una única muestra puede ser suficiente en la mayoría de los casos. No obstante, ante la sospecha de heterocariocitosis (es decir, discrepancia en el contenido genético de ambos fetos), se recomienda obtener muestras separadas mediante dos punciones distintas, con el fin de garantizar la fiabilidad diagnóstica.

7.3.2.1.5. Ventajas frente a otras técnicas

En comparación con otras técnicas invasivas como la BVC, o la CC, la AC presenta ciertas ventajas clínicas y técnicas relevantes. Aunque se realiza en una etapa gestacional más avanzada que la BVC, tiene un riesgo significativamente menor de obtener resultados erróneos por mosaicismo placentario. Asimismo, en relación con la CC, se caracteriza por una menor

complejidad técnica y una tasa inferior de pérdida fetal, lo que la convierte en una opción diagnóstica más segura en la mayoría de los casos.

 Puntos clave – Amniocentesis

- Técnica ecoguiada a partir de la semana 16.
- Indicada por cribado alterado, sospecha ecográfica o enfermedades genéticas.
- Permite análisis cromosómicos, moleculares y microbiológicos.
- Riesgo de pérdida fetal $< 0.5\%$, con baja tasa de complicaciones.
- Necesario seguimiento posprocedimiento y profilaxis anti-D si Rh negativo.

7.3.2.2. Biopsia de Vellosidades Coriales (9)

La BVC, también conocida como coriocentesis, constituye una técnica invasiva de diagnóstico prenatal de complejidad intermedia, indicada durante el primer trimestre de la gestación. Su objetivo principal es la obtención de tejido placentario (concretamente vellosidades coriales) para la realización de análisis citogenéticos, moleculares o bioquímicos. Esta técnica permite la detección temprana de anomalías cromosómicas, enfermedades monogénicas y determinados errores congénitos del metabolismo, proporcionando así información diagnóstica precoz que facilita un asesoramiento genético oportuno y decisiones clínicas más seguras.

Una de las principales ventajas de la BVC frente a otras técnicas invasivas como la AC es la posibilidad de adelantar el diagnóstico al primer trimestre. Esto no solo mejora el manejo clínico en caso de alteraciones, sino que facilita a la gestante el ejercicio de su derecho a una toma de decisiones informada y consciente. En particular, permite disponer de mayor margen temporal para valorar, en caso de diagnóstico de anomalía congénita o enfermedad genética grave, la posibilidad de interrupción voluntaria del embarazo conforme a la legislación vigente, o bien optar por la continuación de la gestación con el acompañamiento adecuado.

La técnica puede realizarse por dos vías: **transcervical** y **transabdominal** (10). La elección de una u otra se determina en función de diversos factores clínicos y técnicos, como la localización placentaria, la paridad, el índice de masa corporal materno, la experiencia del operador y la disponibilidad de recursos.

En el grupo de trabajo del Hospital Clínic de Barcelona, y de forma concordante con otros centros de referencia, la vía **transcervical** ha adquirido un papel predominante. Esta se ha consolidado como el abordaje preferente por su capacidad para proporcionar muestras de mayor calidad y volumen, con tasas similares de complicaciones y pérdidas gestacionales en comparación con la vía transabdominal (11). Además, se ha descrito una menor percepción de dolor materno y una mejor aceptación subjetiva del procedimiento, lo que contribuye a una experiencia más favorable para la paciente (12).

7.3.2.2.1. Indicaciones

La BVC, está indicada en diversas situaciones clínicas en las que se requiere un diagnóstico genético precoz durante el primer trimestre de la gestación. Su aplicación permite confirmar o descartar alteraciones cromosómicas o enfermedades genéticas con suficiente antelación, optimizando la toma de decisiones clínicas y el asesoramiento a la gestante.

Entre las principales indicaciones se encuentran los casos en los que el CCPT muestra un riesgo elevado de aneuploidía, generalmente definido como igual o superior a un punto de corte establecido. Asimismo, se recomienda su realización ante hallazgos ecográficos sugestivos de anomalías cromosómicas en el estudio morfológico precoz (entre las 11 y 14 semanas), como Translucencia Nucal (TN) aumentada, higroma quístico o ausencia del hueso nasal o la presencia de malformaciones fetales.

También constituye una herramienta fundamental en gestantes con antecedentes personales o familiares de anomalías cromosómicas, especialmente cuando uno de los progenitores es portador de una alteración estructural equilibrada. En el ámbito de las enfermedades monogénicas, la BVC permite el diagnóstico dirigido en casos con estudio molecular o bioquímico disponible, habitualmente basado en antecedentes familiares de enfermedad conocida o en cribados previos alterados.

Otra indicación frecuente es la confirmación genética posterior a una fecundación in vitro, en pacientes sometidas a diagnóstico genético preimplantacional (PGT-M o PGT-SR), donde la BVC permite verificar los resultados embrionarios tras la transferencia.

En contextos de aborto diferido, especialmente en mujeres con abortos recurrentes, la obtención de vellosidades coriales mediante esta técnica puede ser útil para el diagnóstico etiológico, en particular cuando no se dispone de tejido fetal suficiente o viable.

Por último, en situaciones de sospecha de restricción severa del crecimiento intrauterino de inicio temprano, o ante una marcada discordancia en la longitud craneocaudal en gestaciones gemelares, la BVC puede formar parte

de la estrategia diagnóstica para detectar anomalías cromosómicas o placentarias graves.

7.3.2.2.2. Procedimiento: Transcervical o Transabdominal

La biopsia de vellosidades coriales puede realizarse mediante dos abordajes técnicos diferenciados: **transcervical** y **transabdominal**, cuya elección depende de factores como la localización placentaria, características anatómicas maternas y experiencia del operador. A continuación, se describen ambos procedimientos siguiendo una estructura progresiva de ejecución técnica y control ecográfico.

7.3.2.2.2.1. Procedimiento vía transcervical

El abordaje transcervical consta de tres fases técnicas fundamentales:

1. Trayecto cervical

La paciente se coloca en posición ginecológica o litotomía, lo que permite un acceso adecuado al cuello uterino. Se introduce un espéculo metálico estéril para exponer y fijar el cuello. Una vez visualizado el orificio cervical externo, se introduce la pinza de biopsia (habitualmente tipo "snake"), que progresa suavemente a través del canal cervical hasta alcanzar el orificio cervical interno (OCI).

Durante todo el procedimiento se mantiene una monitorización ecográfica continua, generalmente transabdominal, que permite guiar de forma segura el avance de la pinza. En caso de encontrar resistencia, es esencial reorientar el instrumento con delicadeza, evitando forzar estructuras. En determinadas situaciones, como útero retroversión o cuello desviado por partos previos, puede ser necesario realizar maniobras complementarias para facilitar el alineamiento, como la rotación del espéculo o la manipulación cervical controlada.

2. Acceso al corion

Una vez alcanzado el OCI, se realiza una evaluación ecográfica combinada en cortes sagitales y transversales para localizar el área placentaria óptima. Se

selecciona la región de mayor grosor y ecogenicidad, evitando zonas deciduales o áreas vasculares. Bajo guía ecográfica, la pinza avanza cuidadosamente entre la decidua y la membrana corial, hasta alcanzar el punto elegido. La visualización completa y continua del trayecto instrumental es esencial para garantizar seguridad y precisión diagnóstica.

3. Extracción de la muestra

Al alcanzar el área seleccionada del corion frondoso, se abre la pinza bajo control ecográfico y se avanza unos 2–3 cm dentro del tejido, tras lo cual se cierra para capturar las vellosidades coriales. La muestra debe obtenerse con precisión, evitando traccionar o comprimir zonas deciduales.

Si se encuentra resistencia, se reajusta la trayectoria antes de extraer el tejido. La pinza se retira siguiendo el mismo trayecto. Las vellosidades se depositan inmediatamente en un medio de transporte estéril, como el medio RPMI. Se permiten habitualmente hasta dos inserciones. Una tercera entrada solo se contempla en casos justificados clínicamente, siempre que se garantice la seguridad materno-fetal.

7.3.2.2.2. Procedimiento vía transabdominal

El abordaje transabdominal también sigue tres fases claramente delimitadas:

1. Trayecto transabdominal

La paciente se coloca en decúbito supino con ligera inclinación lateral izquierda. Tras la desinfección estéril del abdomen, se delimita el campo operatorio. Con ecografía transabdominal se localiza la placenta y se selecciona el trayecto más seguro.

Se infiltra anestesia local (lidocaína al 1%) en el punto de punción. A través de este trayecto se introduce una aguja de biopsia (18–20 G), guiada en tiempo real por ecografía. Esta debe atravesar la pared abdominal, el miometrio y las membranas ovulares, manteniendo una trayectoria recta hacia el corion. Se evita el paso por asas intestinales, vasos o estructuras fetales, priorizando zonas accesibles y seguras. La aguja debe mantenerse visible en todo su trayecto mediante ecografía longitudinal.

2. Acceso al corion

Una vez que la punta de la aguja alcanza el corion frondoso, se confirma su posición ecográfica. Se selecciona un área sin calcificaciones, hematomas o excesiva vascularización. Se conecta una jeringa con medio RPMI estéril y se procede a la aspiración suave mediante pequeños movimientos oscilantes, que favorecen la entrada de vellosidades sin colapsar el tejido placentario.

Es esencial mantener una visualización continua de la aguja durante todo el proceso para prevenir complicaciones.

3. Extracción de la muestra

Finalizada la aspiración, la aguja se retira siguiendo el mismo trayecto, sin realizar movimientos laterales. La muestra obtenida debe inspeccionarse para comprobar su calidad: debe contener fragmentos vellosos evidentes y no presentar predominancia de material hemático o decidua. Se deposita en medio de transporte adecuado para su análisis posterior (genético, citogenético o bioquímico).

Generalmente, se permiten una o dos inserciones por procedimiento. En caso de muestra insuficiente, puede considerarse un segundo trayecto, priorizando siempre la mínima invasión y el máximo control. La vía transabdominal es especialmente útil en placentas anteriores, úteros quirúrgicos o canal cervical inaccesible, y ha demostrado ser segura y eficaz en manos entrenadas.

7.3.2.2.3. Riesgos y complicaciones

La BVC, es una técnica segura cuando es realizada por operadores entrenados y en centros con experiencia, pero, como cualquier procedimiento invasivo, no está exenta de riesgos. El más relevante desde el punto de vista clínico es la **pérdida gestacional**, cuya tasa se ha estimado por debajo del 0,5 % en manos expertas, una cifra comparable o incluso inferior a la de la AC en condiciones similares de práctica y supervisión.

Entre las complicaciones infecciosas, la **rotura prematura de membranas (RPM)** y la **corioamnionitis** se consideran extremadamente infrecuentes, con una incidencia estimada inferior a 1 por cada 1.000 procedimientos. No obstante, su aparición puede tener consecuencias graves sobre la continuidad del embarazo, por lo que es esencial su detección precoz ante la aparición de fiebre, dolor o pérdida de líquido tras la intervención.

Desde el punto de vista técnico, pueden producirse **hematomas placentarios o despegamientos focales del corion**, los cuales, si bien suelen ser autolimitados, deben documentarse ecográficamente cuando se detectan tras el procedimiento. Asimismo, existe la posibilidad de obtener **muestras inadecuadas o insuficientes**, lo que condiciona una tasa de fallo en el diagnóstico. Este índice debe mantenerse por debajo del 1 %, según los estándares de calidad recomendados por las sociedades científicas.

Una complicación histórica, hoy casi inexistente, es la **reducción de extremidades fetales**, descrita exclusivamente en procedimientos realizados antes de la semana 10 de gestación. Por este motivo, se desaconseja la realización de BVC antes de alcanzar esta edad gestacional, recomendándose su práctica a partir de las 11 semanas como medida de seguridad.

7.3.2.2.4. Consideraciones en gestaciones gemelares

La BVC, puede realizarse de forma segura y eficaz en embarazos múltiples, siempre que se respeten ciertas consideraciones técnicas específicas. Su utilidad diagnóstica es particularmente relevante en gestaciones **dicoriales**, en las que cada feto dispone de una placenta independiente, permitiendo obtener muestras diferenciadas de cada corion para análisis genético individualizado. En estos casos, resulta imprescindible realizar un **mapeo ecográfico exhaustivo** que identifique con precisión la posición de cada feto, la localización placentaria y la disposición de los cordones umbilicales.

Durante el procedimiento, debe garantizarse la trazabilidad absoluta de las muestras obtenidas. Para ello, es necesario emplear **pinzas distintas para cada punción** o bien adoptar medidas estrictas de descontaminación entre introducciones, a fin de evitar la **contaminación cruzada** entre muestras que pueda comprometer la interpretación diagnóstica.

En gestaciones **monocoriales**, el abordaje requiere una valoración individualizada. Aunque en muchos casos una única muestra puede ser representativa, si se sospecha la presencia de **anomalías discordantes** entre los fetos, puede considerarse la obtención de **dobles muestras**, siempre con técnicas diferenciadas y planificación ecográfica precisa. Este procedimiento solo debe realizarse en centros con experiencia y capacidad resolutoria, ya que podría derivarse en decisiones de alta complejidad, como la **interrupción selectiva de la gestación** en caso de hallazgos patológicos severos.

En todos los casos, la realización de BVC en gestaciones múltiples debe limitarse a **unidades de medicina fetal de tercer nivel**, que cuenten con operadores entrenados, equipos multidisciplinares y acceso a consejo genético especializado.

7.3.2.2.5. Ventajas frente a otras técnicas:

La BVC, ofrece una serie de ventajas diferenciales frente a otras técnicas invasivas como la AC o la CC, lo que la convierte en una herramienta de especial valor en determinados contextos clínicos. Su principal fortaleza radica en la **precocidad diagnóstica**, ya que permite obtener material genético fetal desde las **primeras semanas del segundo trimestre**, habitualmente entre las **11 y 14 semanas de gestación**, anticipando de forma significativa la ventana diagnóstica respecto a la AC, que no suele realizarse antes de la semana 15–16. Esta anticipación ofrece beneficios tanto clínicos como éticos, al ampliar el margen temporal para el asesoramiento reproductivo y la toma de decisiones informadas por parte de la gestante, incluyendo, si fuera necesario, la opción de interrupción legal del embarazo en caso de diagnóstico de patología fetal grave.

Desde un punto de vista técnico, la BVC permite obtener una muestra **rica en tejido fetal**, especialmente adecuada para estudios genéticos de alta resolución, como el cariotipo, arrays genómicos o análisis moleculares dirigidos. En comparación con el líquido amniótico, que contiene células fetales descamadas, el tejido placentario posee mayor cantidad y calidad de ADN, lo que facilita un **aislamiento más rápido y eficiente del material genético**, permitiendo en muchos casos una reducción en los **tiempos de respuesta diagnóstica**.

Otra ventaja relevante es la posibilidad de adaptar la técnica a la **vía de acceso más favorable** para la paciente, ya sea por vía **transcervical** o **transabdominal**, según la localización placentaria y las características anatómicas maternas. Esta versatilidad permite optimizar la seguridad del procedimiento, minimizar la incomodidad para la gestante y mejorar la calidad de la muestra.

En gestaciones obtenidas por técnicas de reproducción asistida, así como en embarazos múltiples o con riesgo genético elevado, la BVC representa una opción idónea para **confirmar precozmente alteraciones detectadas en el cribado** o para estudiar enfermedades monogénicas conocidas en la familia, especialmente cuando se requiere un diagnóstico temprano para orientar decisiones reproductivas o terapéuticas.

Por todo ello, la BVC se considera una técnica de **alta rentabilidad diagnóstica**, especialmente en centros con experiencia y cuando se realiza en el marco de un asesoramiento genético integral. Su papel se ha consolidado como primera opción en aquellos casos en los que el tiempo, la especificidad del estudio o la edad gestacional temprana son factores determinantes para optimizar la atención prenatal.

📌 Puntos clave – Biopsia Vellosidades Coriales

- Técnica de primer trimestre (11+0 a 13+6 semanas).
- Ideal para diagnóstico precoz de anomalías cromosómicas y monogénicas.
- Vía transcervical preferida por calidad de muestra y menor dolor.
- Riesgo de pérdida fetal < 0.5% en manos expertas.
- Evitar antes de la semana 10 por riesgo de defectos en extremidades.

7.3.2.3. Cordocentesis o Funiculocentesis (13,14)

La toma de muestra sanguínea fetal (FBS, por sus siglas en inglés), también conocida como **funiculocentesis** o **cordocentesis**, es una técnica invasiva que permite acceder a la sangre fetal mediante punción del cordón umbilical bajo guía ecográfica.

Aunque la intervención ecoguiada fue descrita formalmente a principios de los años 80 (13,15,16), sus antecedentes se remontan varias décadas atrás. En **1963**, Liley (17) fue el primero en tratar la anemia fetal mediante (16) **transfusión intraperitoneal de sangre**. Posteriormente, en **1979**, Rodeck y Campbell (18) describieron la posibilidad de realizar una muestra de sangre fetal utilizando un abordaje **fetoscópico**. Finalmente, en **1983**, Daffos y colaboradores introdujeron la **técnica de CC ecoguiada por vía percutánea**, que supuso un antes y un después en el abordaje fetal directo, tanto diagnóstico como terapéutico.

Desde entonces, esta técnica ha permitido **el estudio hematológico fetal, la confirmación de infecciones congénitas** mediante serología directa y la **administración de tratamientos intrauterinos**, como las **transfusiones intravasculares** en casos de anemia severa por isoinmunización.

7.3.2.3.1. Indicaciones actuales

La CC se ha consolidado como una herramienta fundamental en medicina fetal avanzada, especialmente en aquellos contextos clínicos en los que se requiere una evaluación directa del estado hematológico o inmunológico del feto, o bien cuando es necesario administrar tratamiento intrauterino. Aunque su uso como técnica de primera línea ha disminuido con el avance de métodos no invasivos como el Doppler fetal o el TPNI, persiste como una opción diagnóstica y terapéutica imprescindible en escenarios seleccionados.

Las indicaciones actuales de la CC incluyen las siguientes situaciones clínica (14):

- Confirmación de anemia fetal severa, ya sea de origen inmunológico (aloanticuerpos anti-D u otros) o infeccioso, como en casos de infección fetal por parvovirus B19, donde el diagnóstico mediante ecografía y Doppler puede no ser concluyente o se requiere planificación de transfusión intrauterina inmediata.
- Evaluación y tratamiento de trombocitopenia fetal, como ocurre en la trombocitopenia aloinmune neonatal, en la que el recuento plaquetario fetal directo puede condicionar la decisión de vía del parto y guiar terapias intrauterinas específicas.
- Obtención de sangre fetal para transfusión intrauterina directa, procedimiento que se realiza principalmente en fetos con anemia moderada o grave, cuando se requiere corregir el hematocrito fetal intraútero de forma inmediata para evitar progresión a hidropesía o muerte fetal.
- Estudio de casos seleccionados de hidropesía fetal no inmune, cuando se sospecha una causa hematológica o infecciosa que requiere análisis directo de la sangre fetal para su confirmación diagnóstica.

Cabe destacar que el uso del Doppler de la arteria cerebral media (ACM) ha supuesto un cambio sustancial en la indicación de esta técnica. En particular, la medición del pico de velocidad sistólica en ACM ha demostrado una alta sensibilidad para predecir anemia fetal moderada o severa, lo que ha permitido disminuir significativamente la indicación de CC como prueba diagnóstica inicial en estos casos.

No obstante, en los contextos donde la información obtenida por métodos indirectos resulta insuficiente para tomar decisiones terapéuticas, la CC continúa siendo la técnica de referencia por su capacidad de proporcionar resultados rápidos, precisos y orientadores en tiempo real.

7.3.2.3.2. Procedimiento

7.3.2.3.2.1. Preparación previa:

Antes de proceder a una CC, es imprescindible realizar una evaluación ecográfica sistemática del feto, la placenta y el cordón umbilical. Esta valoración tiene como objetivo identificar factores anatómicos que puedan incrementar el riesgo del procedimiento y, en consecuencia, seleccionar el punto de acceso más seguro. Las ubicaciones preferidas para la punción incluyen la inserción placentaria del cordón (por su estabilidad anatómica), la inserción abdominal fetal o un asa libre del cordón, dependiendo de la situación fetal y la accesibilidad ecográfica

En este análisis previo deben tenerse en cuenta también elementos como el grosor del cordón, su movilidad, la localización de vasos fetales adyacentes y la presencia de movimientos fetales espontáneos, que podrían interferir en la seguridad del procedimiento

7.3.2.3.2.2. Procedimiento

La CC es una técnica invasiva que debe realizarse a partir de las 18 semanas de gestación, momento en el que el cordón umbilical alcanza un calibre y consistencia adecuados para permitir una punción segura, y cuando la movilidad fetal puede ser controlada con mayor facilidad. Su realización antes de este umbral se asocia con una tasa significativamente más alta de complicaciones técnicas, fetales y operatorias, motivo por el cual no se recomienda, salvo en circunstancias clínicas excepcionales.

El procedimiento se lleva a cabo en condiciones de asepsia estricta y siempre bajo guía ecográfica en tiempo real. La visualización continua del trayecto de la aguja es imprescindible para evitar complicaciones y asegurar la precisión diagnóstica o terapéutica. El abordaje técnico puede realizarse mediante técnica manos libre (*freehand*), en la que el operador dirige manualmente la aguja mientras manipula el transductor, o utilizando una guía rígida acoplada al transductor del ecógrafo, que proporciona una mayor estabilidad durante la introducción. La elección entre ambas técnicas depende tanto de la experiencia del operador como de las condiciones anatómicas específicas de cada caso

7.3.2.3.2.2.1. Punción

La selección del sitio de punción es un elemento crítico para la seguridad y eficacia de la CC. El acceso preferido es la vena umbilical en su inserción en la placenta, debido a su relativa fijación anatómica y menor movilidad, lo que reduce la probabilidad de desplazamientos durante el procedimiento. No obstante, en situaciones en las que la placenta presenta una localización posterior, puede optarse por una punción en un asa libre del cordón, siempre que se logre una visualización ecográfica clara y continua. La inserción abdominal del cordón representa otra alternativa válida, particularmente cuando la anatomía fetal o placentaria impide un trayecto directo hacia la inserción placentaria. En casos excepcionales, cuando no es posible lograr un acceso adecuado, puede considerarse el abordaje de la vena umbilical intrahepática o incluso la aurícula fetal derecha (cardiocentesis), aunque estas opciones requieren una experiencia avanzada y un control técnico riguroso.

Para la punción se utiliza habitualmente una aguja espinal estéril de calibre 20 o 22 G, conectada a una jeringa de vacío o a un sistema de presión negativa suave, lo que permite aspirar la sangre fetal sin provocar el colapso del vaso umbilical.

En el contexto de procedimientos terapéuticos, como la transfusión intrauterina en fetos con anemia grave, es frecuente la necesidad de reducir el movimiento fetal para facilitar la técnica y minimizar riesgos. En estos casos, se emplean relajantes musculares fetales, siendo el atracurio uno de los más utilizados debido a su perfil farmacocinético favorable y su seguridad demostrada en este entorno clínico.

La administración de relajantes musculares fetales puede realizarse por dos vías. La vía más habitual es la intramuscular fetal (IM), que permite una absorción más sostenida del fármaco. Esta técnica se realiza mediante una segunda punción ecoguiada, dirigida al muslo fetal, cuya masa muscular proporciona un lugar seguro para la administración. La vía intravenosa fetal (IV), por su parte, puede considerarse cuando ya se ha accedido a la vena umbilical con fines terapéuticos. Su principal ventaja es la acción rápida, aunque su duración es menor y requiere una destreza técnica superior.

Es importante subrayar que ambas vías de administración farmacológica implican un abordaje técnico adicional, independiente de la punción realizada para la obtención de la muestra diagnóstica. La elección de la vía debe individualizarse según la condición clínica del feto, la urgencia del procedimiento y la experiencia del operador.

7.3.2.3.2.2.2. Volumen extraído

El volumen de sangre fetal extraído durante una CC varía en función del objetivo clínico del procedimiento, que puede ser diagnóstico o terapéutico.

Cuando el propósito es diagnóstico, la cantidad de sangre fetal aspirada suele oscilar entre 1 y 4 mililitros, lo cual resulta suficiente para la realización de pruebas hematológicas básicas (hemoglobina, hematocrito y recuento de reticulocitos), determinación del grupo sanguíneo y Rh, así como estudios genéticos como el cariotipo o la QF-PCR rápida. Estas pruebas permiten confirmar sospechas de anemia fetal, alteraciones cromosómicas o enfermedades hematológicas hereditarias, entre otras.

En los casos en que la CC se realiza con fines terapéuticos, como es el caso de una transfusión intrauterina en el contexto de anemia fetal severa, el volumen transfundido de concentrado de hematíes puede variar entre 10 y 60 mililitros, dependiendo del peso fetal estimado, el grado de anemia detectado y el hematocrito objetivo que se desea alcanzar. Para calcular con precisión este volumen, se utilizan fórmulas específicas como la de Rodeck, que tienen en cuenta el hematocrito inicial, el deseado, y el volumen circulante fetal estimado, que se calcula aproximadamente en 150 ml por kilogramo de peso fetal.

Una vez finalizada la extracción o transfusión, se procede a una reevaluación inmediata del estado fetal mediante ecografía Doppler, prestando especial atención al movimiento fetal, el flujo en la arteria cerebral media y la frecuencia cardíaca. Además, se recomienda monitorizar la viabilidad fetal tras el procedimiento y establecer un plan de seguimiento clínico y ecográfico individualizado para los días posteriores, con el fin de detectar posibles complicaciones tempranas y valorar la necesidad de intervenciones adicionales.

7.3.2.3.2.2.3. Confirmación de muestra fetal:

Tras la obtención de la muestra mediante CC, es fundamental confirmar que la sangre recogida corresponde efectivamente al feto y no a la circulación materna, especialmente en situaciones en las que el procedimiento se realiza con fines diagnósticos hematológicos o genéticos.

Esta verificación puede llevarse a cabo mediante diferentes métodos complementarios. Uno de los más utilizados es la determinación del **volumen corpuscular medio (VCM)**, que en el feto suele ser significativamente superior al materno, especialmente antes de las 30 semanas de gestación. Asimismo, se puede realizar la **prueba de Kleihauer-Betke**, que permite identificar células fetales basándose en la resistencia diferencial de la hemoglobina fetal a la elución ácida. Este método ha sido tradicionalmente útil para distinguir sangre fetal en presencia de posible contaminación materna.

Otra estrategia complementaria es la **comparación entre los valores de hematocrito y VCM de la muestra obtenida y los de la madre**, lo que permite detectar mezclas o errores de identificación. La confirmación de la procedencia fetal es esencial no solo para asegurar la validez diagnóstica de los resultados, sino también para garantizar la correcta interpretación clínica y evitar decisiones basadas en datos no representativos del estado fetal real

7.3.2.3.3. Riesgos y complicaciones

La CC es una técnica invasiva segura cuando se realiza en centros especializados y por operadores experimentados. No obstante, al implicar el acceso directo a la circulación fetal a través del cordón umbilical, conlleva una serie de riesgos específicos que deben ser cuidadosamente valorados antes de su indicación.

Uno de los eventos más frecuentes es la **hemorragia en el sitio de punción**, observada en aproximadamente el 20–30 % de los casos. Esta puede deberse al desgarramiento de pequeños vasos umbilicales, especialmente cuando la punción se realiza en un asa libre del cordón, donde la movilidad del segmento es mayor.

La **bradicardia fetal transitoria** es otra complicación habitual, con una incidencia estimada entre el 5 y el 10 %. Generalmente se produce por estimulación vagal directa o reflejo secundario a la manipulación del cordón, y en la mayoría de los casos se resuelve espontáneamente en pocos minutos. Sin embargo, su persistencia puede indicar sufrimiento fetal y requerir intervención urgente.

La **pérdida gestacional atribuible al procedimiento** varía en función del contexto clínico. En fetos sin anomalías estructurales ni hidropesía, se ha estimado en torno al **1-3 %**, lo cual representa un riesgo notablemente superior al asociado a otras técnicas invasivas como la AC o la BVC. este riesgo se incrementa en presencia de patologías fetales subyacentes, gestaciones múltiples o procedimientos técnicamente complejos.

Otro aspecto relevante es el **riesgo teórico de transmisión vertical de infecciones maternas**, como VIH, hepatitis B o hepatitis C, especialmente si la técnica implica paso transplacentario. Aunque poco documentado en la literatura, este riesgo justifica la realización de pruebas serológicas previas y la valoración individualizada del procedimiento en gestantes con infecciones activas.

Por todo ello, la CC debe indicarse con criterio clínico riguroso, en entornos con experiencia demostrada y siempre acompañada de una adecuada información a la gestante sobre los beneficios, riesgos y alternativas diagnósticas.

7.3.2.3.4. Consideraciones especiales

La CC es una técnica de alta complejidad que debe reservarse para centros de referencia con experiencia en medicina fetal invasiva. La pericia del operador es fundamental para minimizar los riesgos inherentes al procedimiento y garantizar una adecuada interpretación de los hallazgos. Su realización debe

estar restringida a profesionales con entrenamiento avanzado y acreditado en técnicas ecoguiadas sobre el cordón umbilical.

Asimismo, cuando la intervención se lleva a cabo **antes de las 34 semanas de gestación**, debe considerarse la administración de **corticosteroides prenatales** para la maduración pulmonar fetal, particularmente si existe riesgo de parto prematuro iatrogénico como consecuencia de complicaciones posprocedimiento.

Algunas circunstancias anatómicas o clínicas pueden aumentar la dificultad técnica o el riesgo del procedimiento. La **placenta de inserción anterior**, especialmente si se trata del sitio de punción preferido, conlleva un **mayor riesgo de sangrado y hemorragia subplacentaria**, por lo que debe ser valorada cuidadosamente en la planificación ecográfica previa. Por otro lado, la **gestación múltiple** supone un desafío añadido, ya que el acceso al cordón umbilical de cada feto puede estar limitado por la posición relativa de los sacos, la movilidad fetal y la disposición placentaria, lo que incrementa el riesgo técnico y requiere una planificación aún más exhaustiva.

Estas consideraciones deben ser cuidadosamente integradas en la toma de decisiones, individualizando cada caso clínico según la indicación, el contexto gestacional y la experiencia del equipo asistencial.

7.3.2.3.5. Rol actual y evolución de la indicación

En la actualidad, la CC se reserva exclusivamente para situaciones clínicas muy concretas, propias del ámbito de la medicina fetal intervencionista, donde otras técnicas no aportan información suficiente o no permiten intervenciones terapéuticas. Así, su utilidad se limita fundamentalmente a casos de **anemia fetal grave, trombocitopenia aloinmune, infecciones fetales con afectación hematológica o hidropesias no inmunes con sospecha etiológica hematológica o infecciosa**.

A pesar de su uso restringido, la CC continúa siendo, en muchos escenarios clínicos, la **única vía directa para la evaluación del estado hematológico fetal** y la **administración de tratamientos intrauterinos**, como las transfusiones intravasculares o la aplicación de fármacos fetales. Su papel como técnica terapéutica permanece, por tanto, vigente y crucial dentro de las unidades de medicina fetal de referencia, donde constituye una herramienta de alto valor en el abordaje personalizado de patologías fetales graves.

Esta transición de técnica diagnóstica a técnica predominantemente terapéutica refleja el impacto de la innovación tecnológica en el manejo del embarazo, al tiempo que subraya la necesidad de **mantener competencias avanzadas en su realización**, así como la **centralización de su práctica en centros altamente especializados**.

 Puntos clave – Funiculocentesis

- Indicada a partir de la semana 18.
- Permite estudio hematológico fetal y transfusiones intrauterinas.
- Mayor complejidad técnica y riesgo que otras técnicas.
- Preferible en inserción placentaria del cordón.
- Requiere experiencia avanzada en medicina materno-fetal.

7.3.3. Cuidados Control postprocedimiento

Tras la realización de cualquier técnica invasiva de diagnóstico prenatal (AC, BVC, o CC), resulta imprescindible establecer un protocolo de seguimiento inmediato y estructurado que garantice la seguridad materno-fetal y facilite la detección precoz de complicaciones derivadas del procedimiento. Este seguimiento debe comenzar en el mismo acto asistencial, con una evaluación ecográfica dirigida a confirmar la viabilidad fetal mediante la visualización del latido cardíaco, así como a descartar signos de sangrado intrauterino, hematomas, desprendimientos placentarios o, en el caso específico de la CC, alteraciones en el flujo umbilical.

Un aspecto esencial del control postprocedimiento es la verificación del grupo sanguíneo materno. En las pacientes RhD negativas, debe administrarse profilaxis con inmunoglobulina anti-D dentro de las primeras 72 horas posteriores a la técnica, salvo que se disponga de una prueba de genotipo fetal que confirme la negatividad RhD del feto. Esta medida tiene como objetivo prevenir la aloinmunización materna frente a hematíes fetales RhD positivos y sus posibles implicaciones en gestaciones futuras.

De forma paralela, es obligatorio asegurar la correcta identificación de las muestras recogidas y completar los formularios clínicos destinados al laboratorio, especificando claramente las pruebas solicitadas y sus respectivos tiempos estimados de resultado. Entre los estudios habitualmente realizados se encuentran la QF-PCR, con una media de respuesta en 48 horas; la PCR para infecciones específicas, con un tiempo estimado es de 2-5 días; los arrays genómicos, que requieren entre dos y tres semanas; y el cariotipo convencional, cuya disponibilidad suele demorarse unas tres semanas. En función de la indicación clínica, pueden añadirse estudios moleculares dirigidos, análisis enzimáticos o pruebas bioquímicas más específicas.

En cuanto a las recomendaciones posteriores al procedimiento, se aconseja reposo relativo en el domicilio durante las 24 horas siguientes, sin necesidad de instaurar un reposo absoluto prolongado. A la paciente se le deben proporcionar instrucciones claras sobre los signos de alarma que requieren valoración médica urgente, entre los que se incluyen la aparición de sangrado vaginal profuso, fiebre igual o superior a 38 °C, dolor abdominal persistente o la pérdida de líquido amniótico. Estos síntomas pueden ser indicativos de complicaciones como infección intraamniótica, rotura prematura de membranas o amenaza de aborto, y su identificación precoz es clave para establecer un manejo clínico adecuado.

Finalmente, se programa un control ecográfico de seguimiento una semana después de la intervención, que suele coincidir con la recepción de los primeros resultados diagnósticos. Esta revisión permite valorar la evolución del embarazo, confirmar la estabilidad clínica y reforzar el acompañamiento a la paciente tras la realización de una técnica de alta implicación emocional.

7.3.4. Formación, Entrenamiento y control de calidad

La realización de técnicas invasivas de diagnóstico prenatal (AC, BVC, y CC) exige un alto grado de precisión técnica, experiencia ecográfica avanzada y una adecuada preparación. Su correcta ejecución se considera una competencia esencial dentro del perfil del especialista en medicina materno-fetal, por lo que su entrenamiento debe estar plenamente integrado en los programas de formación específicos de esta subespecialidad.

El proceso de aprendizaje debe desarrollarse de forma estructurada y progresiva, iniciándose con sesiones teóricas y prácticas en modelos simulados, seguidas de la realización de procedimientos en pacientes reales bajo tutela directa. Se estima que, para adquirir un nivel de competencia básico en BVC, el operador debe completar al menos 30 a 50 procedimientos supervisados, mientras que para la AC del segundo trimestre se considera también necesaria una curva de aprendizaje menos prolongada, dadas sus particularidades técnicas y su diferencia con otros procedimientos invasivos practicados en el tercer trimestre.

Una vez alcanzada la autonomía técnica, se recomienda mantener la competencia mediante la **realización anual mínima de 30 procedimientos** por técnica. Este volumen asegura no solo la consolidación de las habilidades adquiridas, sino también la adaptación continua del operador a las posibles variaciones anatómicas, técnicas y clínicas que puedan surgir.

Para garantizar la seguridad materno-fetal y mantener estándares asistenciales elevados, debe implementarse un sistema de **monitorización continua de indicadores de calidad**, tanto a nivel individual como institucional. Entre los parámetros clave a evaluar se incluyen:

- La tasa de muestras insuficientes o inadecuadas.
- La frecuencia de contaminación hemática en las muestras obtenidas.
- La necesidad de reentrada para completar la toma diagnóstica.
- La incidencia de rotura prematura de membranas (idealmente <0,3 %).
- La aparición de complicaciones infecciosas (corioamnionitis, sepsis).
- La tasa de pérdida fetal atribuible al procedimiento, que debe mantenerse por debajo del 0,5 %.

De acuerdo con las directrices del **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)** y otras sociedades científicas internacionales, las técnicas invasivas deben ser realizadas exclusivamente por operadores que hayan completado una formación acreditada en **procedimientos guiados por ecografía**, dentro del itinerario de subespecialización en Medicina Materno-Fetal. Esta recomendación no solo garantiza la competencia técnica individual, sino también la integridad del equipo multidisciplinar y la calidad global de la atención prestada a las gestantes.

7.3.5. Características Diferenciales de las diferentes técnicas invasivas:

Las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal (AC, BVC, y CC) presentan indicaciones, ventanas temporales y perfiles de riesgo diferenciados. La elección de una u otra técnica debe basarse en criterios clínicos individualizados, considerando factores como la edad gestacional, el tipo de alteración sospechada, la urgencia diagnóstica y las condiciones anatómicas materno-fetales. Las principales características diferenciadoras se evidencian en la Tabla 2.

Tabla 2. Comparativa entre Técnicas Invasivas

Aspecto	Amniocentesis	Biopsia Corial	Funiculocentesis
EG	≥ 15 semanas	11–13+6 semanas	≥ 18 semanas
Tipo muestra	Líquido amniótico	Vellosidades coriales	Sangre fetal
Estudios	Cariotipo, estudios genéticos infecciosos	Cariotipo, genéticas	Hematología, transfusiones
Vía abordaje	Transabdominal	Transcervical / Transabdominal	Transabdominal
Técnica ecoguiados	Sí, en todo momento	Sí, en todo momento	Sí, en todo momento
Riesgo pérdida fetal	<0.5%	<0.5%	1–2%
Tiempo hasta resultado	2 días–3 semanas	2 días–3 semanas	Rápido (24–72h)

7.3.6. Comparativa de las principales indicaciones de las Técnicas Invasivas

La evolución de las indicaciones para las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal ha estado estrechamente ligada al desarrollo de nuevas herramientas de cribado y diagnóstico molecular. Tradicionalmente, la edad materna avanzada (especialmente a partir de los 35 años) constituía la principal razón para indicar procedimientos como la AC. Sin embargo, en la actualidad, este enfoque ha sido sustituido por un modelo más individualizado, basado en la estratificación del riesgo mediante cribado combinado, TPNI, ecografía de alta resolución y antecedentes familiares concretos.

Este cambio de paradigma ha permitido optimizar la indicación de las técnicas invasivas, reduciendo su número absoluto, pero incrementando su rentabilidad diagnóstica. En la práctica clínica actual, las principales indicaciones incluyen:

- Alteraciones cromosómicas sospechadas tras CCPT o TPNI.
- Sospecha de enfermedades monogénicas en familias con antecedentes conocidos o en las que se ha identificado un gen concreto.
- Estudio de infecciones fetales específicas (como citomegalovirus, toxoplasmosis o parvovirus B19).
- Sospecha de aneuploidías u otras anomalías tras hallazgos ecográficos sugestivos o marcadores estructurales.
- Anemia fetal, especialmente en el contexto de isoinmunización o infecciones virales, que puede requerir confirmación hematológica o tratamiento intrauterino inmediato.

La **Tabla 3** recoge de forma comparativa las principales indicaciones clínicas y la aplicabilidad de cada técnica:

Tabla 3. Indicaciones de las TI

Indicación Clínica	BVC	Amniocentesis	Cordocentesis
Cribado combinado positivo	✓	✓	✗
Sospecha ecográfica	✓	✓	✓
Diagnóstico genético precoz	✓	✗	✗
Sospecha de infección fetal	✗	✓	✓
Anemia fetal / Inmunización	✗	✗	✓
Tratamiento intrauterino	✗	✗	✓

7.3.7. Riesgos Asociados a las Técnicas Invasivas

Las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal (AC, BVC, y CC), aunque se realizan bajo condiciones de máxima asepsia y control ecográfico continuo, no están exentas de riesgos materno-fetales. La frecuencia de estas complicaciones ha disminuido de manera significativa en las últimas décadas gracias a la optimización técnica, la experiencia acumulada y la formación especializada de los operadores. No obstante, es fundamental conocer tanto los riesgos comunes como aquellos específicos de cada técnica.

Riesgos comunes

De forma general, todas las técnicas invasivas comparten ciertos riesgos potenciales:

- **Pérdida gestacional:**

Se trata del riesgo más relevante desde el punto de vista clínico y ético. La tasa de pérdida fetal atribuible directamente a la AC y la BVC, en embarazos sin patología fetal de base, se sitúa actualmente por debajo del 0,5% en centros especializados, e incluso se ha estimado en <0,2% en estudios recientes con operadores experimentados. En el caso de la CC, este riesgo es más elevado, situándose entre el 1–2% dependiendo del contexto clínico y la indicación.

- **Sangrado vaginal o pérdida de líquido amniótico:**

Es una complicación transitoria en la mayoría de los casos, que suele resolverse espontáneamente. Su frecuencia varía según la técnica empleada y el momento gestacional.

- **Infección intraamniótica o corioamnionitis:**

Se trata de una complicación infrecuente ($<0,1\%$), pero de gran relevancia clínica por su posible progresión a sepsis materno-fetal. La realización de los procedimientos en condiciones estériles y con tiempos de intervención mínimos reduce significativamente este riesgo.

- **Sensibilización RhD:**

En mujeres Rh negativas, existe riesgo de aloinmunización por paso de hematíes fetales al torrente materno. Por este motivo, se recomienda sistemáticamente la administración profiláctica de inmunoglobulina anti-D tras cualquier procedimiento invasivo, salvo confirmación de feto RhD negativo.

Riesgos específicos por técnica

- **Amniocentesis:**

La técnica presenta un perfil de seguridad alto cuando es realizada a partir de la semana 16. El riesgo de pérdida fetal es bajo ($<0,2\%$), con una incidencia de rotura prematura de membranas inferior al $0,3\%$. Otras complicaciones posibles incluyen la contaminación hemática de la muestra, la imposibilidad de aspiración suficiente de líquido y, de forma excepcional, el traumatismo fetal, que se ha reducido drásticamente con el uso rutinario de ecografía en tiempo real.

- **Biopsia de vellosidades coriales:**

Comparte un perfil de riesgo muy similar al de la AC, con una pérdida fetal estimada también en $<0,5\%$. El riesgo aumenta si se realiza antes de las 10 semanas, habiéndose asociado a defectos de reducción de extremidades en series históricas. Además, pueden producirse hematomas placentarios, despegamientos coriales o la obtención de muestras inadecuadas, con una tasa de repetición $<1\%$ en centros expertos.

- **Funiculocentesis:**

Es la técnica con mayor riesgo de pérdida fetal, estimado en torno al $1-3\%$ en embarazos sin anomalías estructurales ni hidrops. Las complicaciones más frecuentes incluyen hemorragia en el sitio de punción ($20-30\%$), bradicardia fetal transitoria ($5-10\%$), hematomas funiculares y, en casos excepcionales, disrupción de la integridad vascular del cordón umbilical. Asimismo, debe

considerarse el riesgo teórico de transmisión vertical de infecciones como VIH o hepatitis B/C, especialmente cuando existe paso placentario.

La correcta selección de la técnica, la adecuada indicación médica y la experiencia del operador son elementos determinantes para reducir al mínimo estos riesgos. Por ello, la realización de estas técnicas debe limitarse a centros con protocolos de control de calidad establecidos, y con personal adecuadamente entrenado en medicina materno-fetal.

7.3.8. Reflexión final integradora

La evolución de las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal refleja con claridad el avance de la medicina fetal hacia un modelo más preciso, individualizado y ético. Desde sus primeras aplicaciones en la década de 1960 hasta la actualidad, la AC, la BVC y la CC han permitido a los especialistas acceder de forma directa al entorno intrauterino para realizar diagnósticos genéticos, citogenéticos, bioquímicos y hematológicos con una fiabilidad sin precedentes. Si bien el desarrollo de tecnologías no invasivas ha reducido el número absoluto de procedimientos invasivos, su rol sigue siendo insustituible cuando se requiere confirmación diagnóstica definitiva, especialmente en contextos complejos.

Este capítulo ha desgranado no solo los fundamentos técnicos de cada una de estas intervenciones, sino también sus indicaciones, riesgos y evolución histórica, así como los requisitos de formación y control de calidad indispensables para su correcta aplicación. La precisión en su ejecución y la correcta selección de pacientes son hoy, más que nunca, pilares esenciales para asegurar su seguridad y eficacia.

Además, se ha puesto de manifiesto el impacto ético y emocional que conlleva el diagnóstico prenatal invasivo. Lejos de ser un acto puramente técnico, estas intervenciones marcan un punto de inflexión en la vivencia del embarazo, situando al equipo médico en un lugar de acompañamiento respetuoso, donde la información, la contención emocional y el respeto a la autonomía de la paciente son igual de importantes que la habilidad técnica.

La integración de estas técnicas en una medicina perinatal moderna exige un enfoque multidisciplinar, la permanente actualización científica y una profunda sensibilidad humana. El reto actual no solo reside en saber cuándo y cómo realizar una técnica invasiva, sino también en comprender el contexto clínico, emocional y social de cada familia, y en ofrecer respuestas diagnósticas de calidad que permitan decisiones compartidas, responsables y compasivas.

Con esta mirada integral, las técnicas invasivas no deben contemplarse como procedimientos en retroceso, sino como herramientas de alta precisión que, en sinergia con los avances tecnológicos no invasivos, seguirán teniendo un papel clave en la medicina fetal del presente y del futuro.

7.4. Análisis Genéticos en Muestras Fetales

Las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal permiten obtener material fetal suficiente para llevar a cabo una amplia batería de análisis, siendo los estudios genéticos los más frecuentemente solicitados. El acceso directo a muestras de origen fetal o representativas de este (líquido amniótico, vellosidades coriales o sangre fetal) permite la aplicación de técnicas moleculares y citogenéticas con diversos niveles de resolución y tiempos de respuesta.

A continuación, se describen las principales técnicas utilizadas en el contexto del diagnóstico prenatal invasivo.

7.4.1. Técnicas de diagnóstico rápido (FISH, QF-PCR)

En las últimas décadas, las técnicas de diagnóstico rápido han cobrado especial relevancia en el manejo del embarazo de alto riesgo, al permitir la obtención de resultados preliminares en un corto periodo de tiempo, generalmente entre 24 y 72 horas. Su aplicación resulta especialmente útil en escenarios en los que la decisión clínica debe tomarse con rapidez, como ante hallazgos ecográficos mayores o ansiedad parental significativa.

Estas técnicas están orientadas principalmente a la detección de aneuploidías comunes (trisomías 13, 18, 21, y alteraciones de los cromosomas sexuales (X, Y)) y constituyen un primer escalón diagnóstico antes de proceder a técnicas de resolución más elevada como el cariotipo convencional o el microarrays.

7.4.1.1. FISH (Hibridación in situ fluorescente):

La hibridación in situ fluorescente (FISH) es una técnica basada en el uso de sondas específicas de ADN marcadas con fluorocromos que se hibridan con regiones diana en los cromosomas de interés. Su gran ventaja radica en que puede aplicarse a núcleos en interfase, sin requerir cultivo celular, lo que permite acortar significativamente el tiempo de análisis.

Generalmente, se emplean sondas para los cromosomas 13, 18, 21, X e Y. La visualización de las señales fluorescentes bajo el microscopio permite determinar el número de copias de cada cromosoma en cuestión, identificando posibles trisomías o monosomías. El resultado está disponible habitualmente en 24 a 48 horas y puede aportar información valiosa para la toma de decisiones clínicas tempranas.

7.4.1.2. QF-PCR:

La PCR cuantitativa fluorescente (QF-PCR) se ha consolidado como una técnica de elección en muchos laboratorios de genética prenatal debido a su alta fiabilidad, rapidez y automatización. Este método se basa en la amplificación de regiones de ADN conocidas como Atrás (secuencias repetidas cortas en tándem), que son específicas de determinados loci cromosómicos.

La interpretación se realiza en función del número y la proporción de alelos detectados: la presencia de tres alelos diferentes, o bien dos alelos en proporciones desiguales, indica la presencia de una trisomía. Esta técnica permite además determinar el sexo fetal con alta precisión, detectar triploidías y evidenciar posibles contaminaciones maternas.

El tiempo de respuesta suele oscilar entre 24 y 72 horas. Su utilidad se ha demostrado especialmente en contextos donde se requiere una orientación diagnóstica rápida, como en casos con marcadores ecográficos sugestivos, situaciones de elevada ansiedad parental o embarazos avanzados con indicación invasiva.

Aunque la QF-PCR no sustituye a otras pruebas como el cariotipo o el array-CGH, constituye una herramienta de cribado rápido inicial muy eficaz. Por ello, en la actualidad se recomienda su uso como técnica de primera línea antes de iniciar estudios más complejos.

7.4.2. Cariotipo convencional

El cariotipo convencional constituye la técnica citogenética clásica de referencia en el diagnóstico prenatal, permitiendo el análisis integral del conjunto de cromosomas de una célula en metafase. Su utilidad radica en la capacidad de identificar tanto alteraciones numéricas como estructurales de los cromosomas, lo que la convierte en una herramienta fundamental para el estudio de anomalías cromosómicas.

Para su realización, es necesario disponer de células fetales viables, obtenidas a partir de muestras recolectadas mediante técnicas invasivas como la AC, la BVC o la CC. Estas células son cultivadas in vitro en condiciones controladas hasta alcanzar la fase de metafase mitótica, momento en el cual los cromosomas están condensados y son óptimamente visibles al microscopio. Posteriormente, la división celular se detiene mediante agentes como la colchicina, y se procede a la fijación y tinción cromosómica mediante la técnica de bandeo G (Giemsa tras digestión enzimática con tripsina), que permite distinguir cada cromosoma por su patrón específico de bandas.

El análisis citogenético se basa en la evaluación de entre 15 y 20 metafases bien dispersas, de las cuales se selecciona una representativa para confeccionar el cariotipo, es decir, una representación organizada de los 46 cromosomas (en condiciones normales), agrupados por pares y ordenados por tamaño y morfología.

Esta técnica permite detectar alteraciones con un tamaño mínimo de entre 5 y 10 megabases (Mb), incluyendo:

- **Alteraciones numéricas:**
 - Trisomías (por ejemplo, 47,XY,+21)
 - Monosomías (por ejemplo, 45,X)
 - Poliploidías (por ejemplo, 69,XXX)

- **Alteraciones estructurales:**

- Translocaciones (t)
- Deleciones (del)
- Duplicaciones (dup)
- Inversiones (inv)
- Cromosomas en anillo (r)
- Isocromosomas (i)

En función del tipo de muestra y del protocolo de cultivo, el tiempo necesario para obtener resultados puede oscilar entre 2 y 21 días:

- **Cultivo corto o semi-directo:** Utiliza células del trofoblasto en muestras de vellosidades coriales. Permite obtener resultados en 2 a 7 días, pero con un riesgo aproximado del 2% de detectar anomalías confinadas exclusivamente a la placenta.
- **Cultivo largo:** Se basa en células mesenquimales del estroma placentario o en células del líquido amniótico. Requiere un tiempo de hasta 3 semanas, pero ofrece mayor fiabilidad diagnóstica, con menor riesgo de falsos negativos o de contaminación materna.

La descripción de los hallazgos se realiza conforme al sistema internacional de nomenclatura citogenética humana (ISCN, *International System for Human Cytogenomic Nomenclature*), que proporciona una terminología estandarizada para la interpretación y comunicación de resultados citogenéticos.

Ejemplos de nomenclatura ISCN:

- 46,XX: Mujer con cariotipo normal
- 47,XY,+18: Varón con trisomía 18
- 46,XY,del(18)(q21.3): Deleción en el brazo largo del cromosoma 18
- 46,XX,t(13;14)(q10;q10): Translocación Robertsoniana entre cromosomas 13 y 14

La estructura básica de esta notación sigue el siguiente formato: [número total de cromosomas], [sexo cromosómico], [tipo de alteración] ([bandas cromosómicas afectadas])

7.4.2.1. Ventajas y limitaciones del cariotipo convencional

El cariotipo convencional es una técnica citogenética consolidada, ampliamente utilizada en el diagnóstico prenatal. Entre sus principales ventajas se encuentran:

- **Técnica estandarizada**, con protocolos robustos y reproducibles en laboratorios especializados.
- **Visualización global del complemento cromosómico**, permitiendo analizar tanto el número como la morfología de los 46 cromosomas humanos.
- **Capacidad diagnóstica para aneuploidías** (trisomías 13, 18, 21 y alteraciones de los cromosomas sexuales) y para detectar reordenamientos cromosómicos estructurales de gran tamaño, incluyendo translocaciones, inversiones, deleciones, duplicaciones, isocromosomas o anillos.

No obstante, a pesar de su valor diagnóstico, el cariotipo presenta una serie de limitaciones que deben considerarse al momento de su indicación e interpretación:

- **Resolución limitada**: no permite detectar alteraciones inferiores a 5–10 Mb, como microdeleciones o microduplicaciones, por lo que resulta menos eficaz frente a técnicas de alta resolución como el array-CGH o la secuenciación masiva (NGS).
- **Tiempo prolongado para resultados**: al requerir cultivo celular, el tiempo medio para obtener un informe completo oscila entre 10 y 21 días, lo que puede ser un factor limitante cuando se requiere una respuesta diagnóstica rápida.
- **Dependencia de la viabilidad celular**: el éxito de la técnica depende de la obtención de células fetales viables con capacidad de replicación. Muestras hemáticas, escasas o contaminadas pueden derivar en fallos de cultivo o resultados inconclusos.

- **Contaminación materna:** puede comprometer la interpretación diagnóstica, especialmente en estudios de anomalías ligadas al sexo o mosaicos. Este riesgo es mayor en la BVC (por presencia de decidua) y, en menor grado, en la AC.
- **Mosaicismo placentario confinado (MCP):** se presenta en 1–2% de los cultivos cortos de vellosidades coriales, pudiendo detectar anomalías presentes solo en la placenta, pero no en el feto, lo que obliga a confirmaciones adicionales mediante AC.
- **Falsos negativos:** ante anomalías genéticas de pequeño tamaño o mutaciones puntuales, el cariotipo puede ser normal, generando una falsa seguridad si no se complementa con técnicas de mayor resolución.

Estas limitaciones explican por qué el cariotipo convencional ha sido progresivamente complementado por metodologías más sensibles como el microarray cromosómico y la secuenciación de nueva generación (NGS), que permiten detectar anomalías genéticas submicroscópicas o variantes monogénicas. No obstante, sigue siendo considerado el estudio de referencia inicial en muchos centros, especialmente en presencia de alteraciones estructurales complejas, hallazgos ecográficos relevantes o antecedentes familiares de reordenamientos cromosómicos equilibrados.

7.4.3. Microarray cromosómico (array-CGH o SNP-array)

Los microarrays cromosómicos, tanto en su modalidad de array-CGH (Comparative Genomic Hybridization) como en la de SNP-array (Single Nucleotide Polymorphism array), han supuesto un avance significativo respecto al cariotipo convencional en el diagnóstico prenatal. Estas técnicas permiten detectar con gran precisión variaciones en el número de copias del material genético (Copy Number Variants, (CNVs)), como microdeleciones y microduplicaciones, que escapan a la resolución del cariotipo clásico.

A diferencia del análisis citogenético convencional (limitado a alteraciones mayores de 5–10 Mb) los arrays permiten identificar desequilibrios genómicos hasta 50–100 kilobases, en función del diseño de la plataforma utilizada. Esto supone una resolución hasta 10–50 veces superior

7.4.3.1. Tipos de arrays: diferencias entre array-CGH y SNP-array

Existen dos modalidades principales de esta técnica:

- **Array-CGH:** compara el ADN fetal con un ADN control para identificar pérdidas o ganancias de material genético. Es particularmente útil para detectar CNVs submicroscópicos. Sin embargo, no aporta información sobre el origen parental, ni permite detectar disomías uniparentales (UPD) o regiones de homocigosidad.
- **SNP-array:** además de detectar CNVs como el array-CGH, permite analizar regiones de homocigosidad, identificar UPD y estimar la consanguinidad, aportando así información adicional de relevancia clínica, especialmente útil en casos de fenotipo complejo, sospecha de síndromes por impronta genética o enfermedades recesivas.

La elección entre ambas técnicas depende del contexto clínico, del tipo de muestra y de la sospecha diagnóstica. El SNP-array suele ser preferido cuando se requiere un análisis más exhaustivo o se sospechan síndromes con alteraciones epigenéticas o de impronta.

7.4.3.2. Aplicaciones e indicaciones clínicas

El uso de arrays cromosómicos está especialmente indicado en los siguientes escenarios:

- Presencia de malformaciones fetales múltiples o dismorfias sin causa identificada.
- Cariotipo convencional normal con persistente sospecha de alteración genética.
- TN por encima del percentil 99 sin hallazgos estructurales asociados.
- Crecimiento intrauterino retardado (CIR) precoz con anomalías ecográficas.
- Historia familiar sugestiva de enfermedad genética o cuando se busca una evaluación cromosómica más detallada.

Diversos estudios han demostrado que su implementación sistemática incrementa la tasa diagnóstica en un 5–10% adicional respecto al cariotipo, especialmente en fetos con anomalías morfológicas.

7.4.3.3. Limitaciones

A pesar de su alto rendimiento diagnóstico, los microarrays presentan también ciertas limitaciones:

- **No detectan anomalías cromosómicas equilibradas**, como translocaciones recíprocas o inversiones sin pérdida o ganancia de material.
- **No identifican triploidías completas** si no hay desequilibrio detectable.
- **No detectan mutaciones puntuales ni variantes de secuencia** en genes individuales, lo cual limita su utilidad en enfermedades monogénicas, donde deben ser complementados con estudios moleculares como paneles dirigidos o secuenciación de exoma.

Por este motivo, en caso de detectarse una aneuploidía común mediante QF-PCR, como una T13, T18 o T21, se suspende habitualmente el array y se realiza

un cariotipo para descartar translocaciones Robertsonianas, dado que estas pueden tener implicaciones hereditarias.

7.4.3.4. Recomendaciones y tiempos de respuesta

Los microarrays deben solicitarse en centros especializados con experiencia en diagnóstico prenatal y asesoramiento genético. La interpretación de los resultados, especialmente en presencia de variantes de significado incierto (VUS), requiere conocimientos avanzados en genética clínica.

El tiempo estimado de respuesta oscila entre 7 y 14 días, en función del tipo de muestra (vellosidades, líquido amniótico o sangre fetal) y de la logística del laboratorio. Se recomienda verificar previamente la ausencia de contaminación materna mediante QF-PCR, especialmente en muestras coriales.

7.4.3.5. Ventajas

- Alta resolución para detectar CNVs submicroscópicos.
- Incremento significativo en la tasa diagnóstica frente al cariotipo.
- No requiere cultivo celular, lo que permite acortar los tiempos de análisis.
- El SNP-array añade información sobre impronta genética, homocigosidad y UPD.

7.4.3.6. Conclusión

El array-CGH y el SNP-array se han consolidado como técnicas de elevada rentabilidad diagnóstica en el ámbito del diagnóstico prenatal, particularmente ante hallazgos ecográficos no explicados por aneuploidías comunes. Aunque no sustituyen por completo al cariotipo, lo complementan eficazmente y en muchos contextos lo superan en capacidad diagnóstica. Su uso debe ir siempre acompañado de un adecuado consejo genético, dada la complejidad que pueden presentar ciertos hallazgos en la interpretación clínica.

7.4.4. Estudios Moleculares Dirigidos y Secuenciación Sanger

La secuenciación tipo Sanger, también conocida como secuenciación por terminación con dideoxinucleótidos, ha sido durante décadas la técnica de referencia para el análisis de mutaciones puntuales en el ADN. En el contexto del diagnóstico prenatal, su uso se reserva para situaciones muy específicas, en las que se conoce de antemano la mutación causal de una enfermedad genética en un miembro de la familia (caso índice) o existe una alta sospecha clínica de una mutación puntual *de novo* en un gen concreto.

Esta técnica se basa en la amplificación dirigida mediante PCR del fragmento de ADN de interés, seguido de un proceso de secuenciación capilar que permite identificar con gran precisión variantes puntuales, pequeñas deleciones o inserciones en un gen específico.

7.4.4.1. Aplicaciones clínicas en el diagnóstico prenatal

La secuenciación Sanger se emplea en el ámbito prenatal cuando:

- Se ha identificado previamente una mutación en uno o ambos progenitores, especialmente en enfermedades autosómicas recesivas o ligadas al cromosoma X.
- Se pretende confirmar una variante genética conocida detectada en estudios de cribado preconcepcional, como ocurre en enfermedades frecuentes (fibrosis quística, β -talasemia, distrofia muscular de Duchenne, entre otras).
- La ecografía muestra un fenotipo altamente sugestivo de una enfermedad monogénica bien caracterizada, cuyo gen causal está identificado y puede analizarse de forma específica con esta técnica.

En estos casos, la secuenciación tipo Sanger permite confirmar rápidamente la presencia o ausencia de la variante en el feto, lo que resulta clave para el asesoramiento genético y la toma de decisiones reproductivas informadas.

7.4.4.2. Ventajas

- Alta precisión en la detección de mutaciones puntuales.
- Técnica consolidada, estandarizada y ampliamente validada en la práctica clínica.
- Bajo coste cuando el diagnóstico está claramente orientado.
- Rapidez en los resultados si se conoce con exactitud la localización de la variante a estudiar.

7.4.4.3. Limitaciones

A pesar de su fiabilidad, la técnica presenta importantes limitaciones en el contexto actual del diagnóstico prenatal:

- No es útil si no se conoce la mutación familiar o el gen responsable.
- No permite el cribado simultáneo de múltiples genes, por lo que su rendimiento es limitado en fenotipos genéticamente heterogéneos.
- Su uso ha sido progresivamente desplazado por paneles multigénicos mediante secuenciación de nueva generación (NGS), que permiten analizar de forma paralela decenas o cientos de genes con igual o mayor sensibilidad diagnóstica.

Por ello, en la actualidad, la secuenciación tipo Sanger se utiliza principalmente como técnica complementaria, destinada a validar o confirmar resultados obtenidos por estudios de mayor escala, como los paneles dirigidos o el exoma clínico.

7.4.4.4. Recomendaciones prácticas

Para una correcta aplicación de esta técnica en el contexto prenatal, se recomienda:

- Haber documentado previamente la mutación familiar en el caso índice o en los progenitores.
- Realizar el estudio en un laboratorio especializado y acreditado en diagnóstico genético prenatal, en coordinación con el equipo clínico.
- Asegurar una extracción adecuada de ADN fetal a partir de muestras obtenidas por técnicas invasivas (AC, BVC o CC), confirmando la ausencia de contaminación materna.
- Interpretar los resultados en el marco de un asesoramiento genético especializado, considerando la herencia, la recurrencia y las implicaciones pronósticas y reproductivas del hallazgo.

7.4.5. Secuenciación masiva (NGS): Paneles y Exoma Prenatal

La secuenciación masiva o de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) ha revolucionado el diagnóstico genético prenatal, al permitir la detección simultánea de variantes en múltiples genes con una rapidez y precisión sin precedentes. Esta tecnología se ha incorporado progresivamente al estudio de fetos con anomalías estructurales complejas o con sospecha de enfermedades genéticas no identificadas mediante técnicas tradicionales como el cariotipo o el microarray.

El principio fundamental de la NGS consiste en la lectura paralela de millones de fragmentos de ADN, lo que permite secuenciar regiones específicas (paneles dirigidos) o la totalidad de los exones del genoma humano (exoma). Su aplicación en el ámbito prenatal ha demostrado ser especialmente útil en escenarios clínicos con alta sospecha de patología genética y fenotipo inespecífico, situaciones en las que las técnicas convencionales tienen una capacidad diagnóstica limitada.

7.4.5.1. Paneles Dirigidos por NGS

Los paneles genéticos prenatales diseñados mediante tecnología NGS permiten analizar un conjunto seleccionado de genes relacionados con un determinado fenotipo fetal. Su utilización está particularmente indicada cuando:

- Los hallazgos ecográficos son sugestivos, pero no concluyentes (por ejemplo, pliegue nuchal aumentado sin otras malformaciones, hidropesía fetal no inmunitaria, hiperecogenicidad renal, displasias esqueléticas).
- Existen antecedentes familiares de una enfermedad monogénica, pero no se ha identificado la mutación causal.
- Se requiere un estudio genético enfocado, rápido y con mayor resolución que el cariotipo o el microarrays.

Los paneles pueden incluir desde decenas hasta varios cientos de genes, seleccionados por su asociación conocida con el fenotipo observado. Su principal ventaja radica en una mayor rapidez de análisis e interpretación frente

al exoma completo, así como una menor frecuencia de variantes de significado incierto (VUS), lo que facilita su manejo clínico.

7.4.5.2. Exoma Prenatal

El exoma clínico prenatal permite secuenciar la totalidad de las regiones codificantes del genoma (exones), que representan aproximadamente el 1–2 % del ADN, pero contienen entre el 85 y el 90 % de las mutaciones responsables de enfermedades genéticas.

Se considera indicado en los siguientes contextos:

- Presencia de múltiples anomalías estructurales fetales no explicadas por cariotipo o array.
- Recurrencia familiar de anomalías fetales sin diagnóstico previo.
- Resultados negativos en pruebas genéticas estándar, con persistencia de alta sospecha clínica.

Si bien el exoma ofrece un gran rendimiento diagnóstico, plantea importantes retos interpretativos:

- Alta frecuencia de variantes de significado incierto.
- Posibilidad de hallazgos secundarios o no solicitados, que pueden tener implicaciones éticas o legales.
- Mayor complejidad en el análisis bioinformático e interpretación clínica, con tiempos de respuesta generalmente entre tres y cuatro semanas.

Para su correcta aplicación, se requiere un entorno clínico especializado, multidisciplinar altamente especializado, que integre genetistas clínicos, especialistas en medicina materno-fetal y bioinformáticos, y que garantice un proceso de asesoramiento genético exhaustivo, tanto antes como después de la prueba.

7.4.5.2.1. Consideraciones Éticas y Prácticas

La implementación de la NGS en diagnóstico prenatal obliga a abordar una serie de cuestiones éticas fundamentales:

- El consentimiento informado debe contemplar la posibilidad de identificar hallazgos incidentales o resultados no relacionados con el motivo inicial del estudio.
- Debe delimitarse claramente el alcance del análisis: paneles dirigidos frente a exoma completo.
- Es imprescindible contar con protocolos institucionales que regulen la comunicación de resultados inciertos o hallazgos de relevancia médica incierta.

Adicionalmente, es importante tener en cuenta que los criterios de interpretación pueden variar entre laboratorios, y que existen diferencias en las políticas respecto al reporte de hallazgos incidentales y al re-contacto ante reevaluaciones de variantes.

7.4.5.2.2. Ventajas

- Permite un análisis profundo y simultáneo de múltiples genes.
- Alta rentabilidad diagnóstica en fetos con malformaciones estructurales complejas.
- Complementario a cariotipo y Microarrays cuando estos resultan normales.
- Es aplicable en entornos clínicos avanzados orientados a la medicina fetal personalizada.

7.4.5.2.3. Limitaciones

- Interpretación compleja en ausencia de fenotipo claro.
- Alta frecuencia de variantes de significado incierto.
- No detecta alteraciones cromosómicas estructurales equilibradas ni anomalías de gran tamaño.
- Requiere mayor infraestructura técnica y recursos bioinformáticos, así como costes superiores a otras pruebas genéticas

7.5. Integración de Técnicas Diagnósticas: De lo Invasivo a lo Personalizado

El papel de las técnicas invasivas en el diagnóstico prenatal ha experimentado una transformación significativa en las últimas décadas, particularmente con la introducción del TPNI, basado en el análisis de ADN fetal libre en sangre materna. Este avance ha reducido considerablemente el número de procedimientos invasivos realizados, al ofrecer una alternativa segura, eficaz y con alta sensibilidad para la detección de las aneuploidías más frecuentes. Sin embargo, las técnicas invasivas continúan siendo el **estándar de referencia (gold standard)** cuando se requiere un diagnóstico definitivo, especialmente en contextos clínicos complejos o ante resultados anormales en el cribado no invasivo.

En la actualidad, el modelo asistencial se ha desplazado hacia una **medicina personalizada basada en el riesgo individual**, que integra múltiples fuentes de información para optimizar la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas. Este enfoque personalizado considera:

- La historia familiar de enfermedades genéticas o anomalías cromosómicas.
- Los hallazgos obtenidos en la ecografía prenatal (ya sean marcadores menores o malformaciones mayores).
- Los resultados del cribado bioquímico del primer trimestre.
- Los hallazgos del TPNI (cuando se ha realizado).
- La presencia de factores de riesgo obstétrico o genético previamente conocidos.

La elección del estudio genético a realizar en cada caso depende del tipo de técnica invasiva empleada y, sobre todo, de la **indicación clínica que motiva la**

punción. En este sentido, el desarrollo de técnicas como los microarrays cromosómicos, los paneles multigénicos o el exoma clínico prenatal ha incrementado notablemente la **rentabilidad diagnóstica** de las muestras obtenidas mediante AC, BVC o CC, elevando su valor clínico más allá de la detección de aneuploidías.

En la práctica clínica actual, la integración entre técnicas no invasivas e invasivas permite una estrategia diagnóstica escalonada, adaptada a cada escenario clínico, optimizando la relación riesgo-beneficio y garantizando una atención centrada en la gestante y su entorno familiar. Esta estrategia se fundamenta en la combinación de hallazgos clínicos, ecográficos y antecedentes familiares con técnicas genéticas de diversa complejidad, que se seleccionan según la indicación específica. En la **Tabla 4** se resume la orientación diagnóstica más adecuada en función de las principales indicaciones clínicas que motivan el estudio genético fetal invasivo.

Tabla 4. Estudios genéticos en función de la indicación Clínica

Indicaciones clínicas	Estudio genético recomendado
TN $\geq$ P99, CIR precoz o anomalía estructural	QF-PCR + microarrays
Sospecha de enfermedad monogénica	Panel NGS / Exoma clínico
Anomalía cromosómica parental conocida	Cariotipo + FISH/QF-PCR
Pérdidas gestacionales recurrentes	Microarrays + QF-PCR
Resultado positivo en TPNI para T13, T18 o T21	QF-PCR + Cariotipo
Sospecha de infección fetal	PCR específica

7.6. Cribado de Cromosomopatías (19)

7.6.1. Introducción

Los defectos congénitos son la principal causa de mortalidad infantil en países desarrollados, responsables del 20% de las muertes en el primer año de vida. Entre ellos, las cromosomopatías representan el 8,88%, siendo la trisomía T21 la más frecuente, con un 81,49% de los casos (20).

Aunque la incidencia de alteraciones cromosómicas puede alcanzar hasta el 8% en el momento de la concepción, esta cifra se reduce progresivamente a medida que avanza la gestación, situándose en torno al 0,7% en recién nacidos vivos. Esta disminución refleja el alto índice de pérdidas gestacionales espontáneas, particularmente en casos de T13, T18 y triploidías. En contraste, la T21 se mantiene como la aneuploidía más frecuente en nacimientos vivos, con una prevalencia estimada de 1 por cada 920 recién nacidos, seguida por la T18 (1/3.000) y la T13 (1/12.000)(21).

Debido a su elevada incidencia (incluso en mujeres jóvenes) y a su importante repercusión clínica, familiar y social, se han desarrollado múltiples estrategias de cribado prenatal, orientadas a identificar embarazos de alto riesgo. Inicialmente, durante la década de 1970, estas estrategias se basaban exclusivamente en la edad materna. Posteriormente, se incorporaron los marcadores bioquímicos en suero materno, dando lugar al doble, triple y cuádruple test, así como los hallazgos ecográficos en el segundo trimestre (22).

A partir de los años 90, el test combinado de primer trimestre (edad materna, TN y bioquímica materna) se consolidó como el modelo más efectivo, con una sensibilidad del 85% y una tasa de falsos positivos del 4,3% (22,23)

Más recientemente, el desarrollo del TPNI, basado en el análisis del ADN fetal libre en sangre materna, ha revolucionado el campo del cribado prenatal. Esta técnica, al no conllevar riesgo para la gestante ni para el feto, ha alcanzado una sensibilidad superior al 99% para la detección de las trisomías más

frecuentes (13, 18 y 21), con una TFP inferior al 0,1%, posicionándose como una herramienta clave en los algoritmos de cribado actuales y previsiblemente parte central de los programas de cribado universal en un futuro próximo (24).

7.6.2. Cribado basado en la edad materna

El primer sistema de cribado implementado para la detección de aneuploidías fetales, particularmente de la T21, se fundamentó exclusivamente en la edad materna, apoyado en la clara relación estadística entre el aumento de edad y el riesgo creciente de alteraciones cromosómicas. Según las estimaciones, una gestante de 35 años a las 12 semanas de gestación presenta un riesgo aproximado de 1/250 para T21, 1/600 para T18 y 1/1.800 para T13 (21).

Durante la década de 1970, el 5% de las mujeres embarazadas superaban los 35 años, grupo que concentraba el 30% de los casos de T21 detectados. Así, se estableció el umbral de 35 años como punto de corte para definir a las gestantes de “alto riesgo”, lo que determinaba la indicación de técnicas invasivas como la AC(21,25).

Este modelo ofrecía una tasa de detección aproximada del 30% con una tasa fija de falsos positivos del 5%. Sin embargo, con el progresivo retraso en la edad materna, en la actualidad más del 20% de las gestantes superan los 35 años, y este grupo concentra aproximadamente el 50% de los fetos con síndrome de Down. A pesar de ello, el cribado basado únicamente en la edad materna resulta claramente insuficiente como herramienta discriminativa, dada su baja sensibilidad y la falta de especificidad clínica (21).

Por tanto, el uso exclusivo de la edad materna como factor de selección para técnicas invasivas ha sido ampliamente superado por modelos de cribado multifactoriales, que integran marcadores ecográficos y bioquímicos, mejorando significativamente el rendimiento diagnóstico y reduciendo el número innecesario de procedimientos invasivos.

7.6.3. Cribado Bioquímico de Cromosomopatías en el Segundo Trimestre

El cribado bioquímico en el segundo trimestre se instauró a raíz de observaciones clínicas que relacionaban concentraciones alteradas de determinados marcadores séricos maternos con la presencia de aneuploidías fetales. Inicialmente, este enfoque se desarrolló en el contexto de la detección de defectos del tubo neural, al comprobarse que los niveles de AFP estaban significativamente disminuidos en embarazos afectados por T21(22).

La introducción de nuevos marcadores bioquímicos permitió mejorar la capacidad discriminativa del cribado. Uno de los primeros avances fue la identificación de niveles elevados de gonadotropina coriónica humana (hCG) en gestantes portadoras de fetos con síndrome de Down, lo que dio origen al denominado “doble test”. La posterior incorporación del estriol no conjugado (uE3), también disminuido en estos casos, dio lugar al “triple test”. Este modelo alcanzó una tasa de detección del 60% con una tasa de falsos positivos del 5%(22,23).

La transición hacia el “cuádruple test” se produjo al incluir la inhibina A, un marcador adicional que mejoró aún más la capacidad de discriminación entre embarazos normales y aquellos afectados por T21. Con esta combinación de cuatro marcadores, la tasa de detección podía ascender hasta un 75%, manteniendo una tasa de falsos positivos constante del 5%(22).

La implementación efectiva de estos modelos de cribado requirió el desarrollo de sistemas de cálculo de riesgo basados en modelos estadísticos multivariantes gaussianos, utilizando los valores de cada marcador ajustados por edad gestacional y características maternas, expresados en múltiplos de la mediana (MoM). Para establecer qué gestantes debían considerarse de alto riesgo y, por tanto, candidatas a técnicas invasivas, se fijó un umbral de riesgo comparable al de una mujer de 35 años en el segundo trimestre, situado generalmente entre 1/250 y 1/300(22)

7.6.4. Cribado ecográfico del segundo trimestre: Sonograma genético

Durante el segundo trimestre de gestación, la ecografía morfológica ha permitido identificar una serie de **anomalías estructurales mayores y marcadores ecográficos blandos o menores (soft markers)** asociados a un mayor riesgo de cromosomopatía. La evaluación conjunta de estos hallazgos ecográficos ha dado lugar al concepto de **sonograma genético**, término acuñado en la década de los 90 como herramienta para estimar el riesgo individual de anomalías cromosómicas en gestantes tanto de alto como de bajo riesgo (26–29).

Los llamados marcadores blandos o menores son variantes ecográficas que, en ausencia de otros hallazgos, suelen considerarse parte de la normalidad anatómica fetal. Sin embargo, su presencia se ha vinculado a un aumento significativo del riesgo de aneuploidías, especialmente de T21. Entre los marcadores blandos con mayor valor predictivo se encuentran el engrosamiento del pliegue nuchal, la pielectasia renal, el intestino hiperecogénico, la longitud corta de húmero o fémur, y el foco hiperecogénico intracardiaco(29,30).

Por otro lado as anomalías estructurales mayores, como las cardiopatías congénitas (defectos del septo ventricular o auriculoventricular), ventriculomegalia, atresia duodenal, hipoplasia del vermis cerebeloso, onfalocele, hidropesía fetal o malformaciones esqueléticas, presentan una fuerte asociación con anomalías cromosómicas, constituyendo indicaciones clásicas para el estudio genético fetal(28,30).

El análisis conjunto de estos marcadores en una única exploración permite actualizar el riesgo calculado inicialmente por edad o cribado bioquímico. En este sentido, autores como Benacerraf y Nyberg desarrollaron modelos cuantitativos de estratificación de riesgo según el número y tipo de marcadores presentes. Por su parte, Nicolaides introdujo la utilización de razones de probabilidad (likelihood ratios) positivas y negativas específicas para cada

marcador, permitiendo una recalibración del riesgo más precisa y personalizada(27).

En estudios publicados durante los años noventa, el sonograma genético demostró una sensibilidad para la detección de T21 del 65 al 75%, con tasas de falsos positivos que oscilaban entre el 4 y el 21%, según la combinación de marcadores identificados(26). Aunque en su momento fue considerado como alternativa a la AC en mujeres de edad materna avanzada, su rendimiento diagnóstico ha sido superado tanto por el CCPT como por el TPNI.

Por esta razón, su uso como herramienta de cribado sistemático ha caído progresivamente en desuso. No obstante, una ecografía morfológica normal en el segundo trimestre puede disminuir sustancialmente el riesgo estimado de cromosomopatía, llegando a reducirlo hasta en un 60–80% según diversos estudios, lo que puede resultar útil en la toma de decisiones clínicas respecto a la indicación de pruebas invasivas(26,30).

7.6.5. Cribado combinado del primer trimestre como método de cribado de cromosomopatías

El CCPT constituye en la actualidad el método más eficaz y extendido para la evaluación del riesgo de aneuploidías fetales en gestaciones únicas. Esta estrategia integra de forma sinérgica parámetros ecográficos y bioquímicos, lo que permite alcanzar una elevada sensibilidad diagnóstica en fases tempranas del embarazo, reduciendo la necesidad de técnicas invasivas innecesarias.

El origen del cribado en esta etapa se remonta a 1985, cuando Benacerraf y colaboradores identificaron el **engrosamiento del pliegue nuchal** como un marcador ecográfico de riesgo cromosómico. En su estudio inicial, 2 de los 6 fetos con anomalías cromosómicas presentaban un pliegue nuchal ≥ 6 mm, lo que orientó hacia su posible valor predictivo (21). Posteriormente, Nicolaides definió y estandarizó la TN como una medida reproducible, cuantificable ecográficamente entre las semanas 11+0 y 13+6, periodo en el que se produce una fisiológica acumulación de líquido en la región nuchal debido al desarrollo incompleto del sistema linfático y a la alta resistencia vascular placentaria(21).

La trascendencia diagnóstica de la TN se fundamenta en su asociación con trisomías como la T21, T18 y T13, así como con otras condiciones genéticas y estructurales fetales. A este hallazgo ecográfico se sumó la utilidad de dos marcadores bioquímicos séricos maternos: la fracción libre de beta-hCG (fβ-hCG) y la proteína plasmática asociada al embarazo tipo A (PAPP-A). Se demostró que ambos biomarcadores se comportan de forma independiente respecto a la TN, tanto en fetos normales como en aquellos con aneuploidías, lo cual permitió su inclusión conjunta en un algoritmo multivariable de cálculo de riesgo (22).

Los primeros estudios retrospectivos que evaluaron este “test combinado” mostraron tasas de detección de T21 que oscilaban entre el 75,8% y el 89% para una tasa de falsos positivos del 5%. Esta eficacia fue confirmada posteriormente por dos grandes estudios multicéntricos: el SURUSS (Serum, Urine and Ultrasound Screening Study) y el FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk). Ambos trabajos demostraron que el test combinado reunía características idóneas para su aplicación universal: alta sensibilidad (85%), baja tasa de falsos positivos (4,3%), facilidad técnica, bajo coste relativo y posibilidad de aplicación en el primer trimestre, lo que amplía la ventana de diagnóstico y mejora las opciones de manejo gestacional(22,23).

En consecuencia, las principales guías clínicas y sociedades científicas nacionales e internacionales han adoptado el test combinado como el patrón oro para el cribado de cromosomopatías en el primer trimestre. Su implementación ha supuesto un punto de inflexión en la medicina fetal, no solo por su rendimiento diagnóstico, sino por su contribución a la reducción del número de técnicas invasivas, la detección precoz de gestaciones de riesgo y la mejora del consejo genético en etapas tempranas.

7.6.6. Mejora de resultados en el cribado de cromosomopatías: Definición de metodologías

Una vez consolidado el test combinado del primer trimestre como estrategia eficaz para el cribado prenatal de aneuploidías, los esfuerzos se han centrado en optimizar aún más su rendimiento. Los dos principales objetivos son

incrementar la tasa de detección (TD) y reducir la tasa de falsos positivos (TFP), lo que permite disminuir el número de gestantes sometidas a técnicas invasivas innecesarias y, por tanto, el riesgo derivado de las mismas (31).

En este contexto, diversos autores como Nicolaides, Kagan y Spencer han propuesto y validado modelos alternativos o complementarios al test combinado clásico, encaminados hacia un enfoque de cribado más individualizado y adaptado al riesgo específico de cada gestante (32,33). Estos modelos han dado lugar a metodologías con estructuras más complejas, pero con mayor rendimiento diagnóstico y adaptabilidad clínica.

7.6.6.1. Modelo integrado

El modelo integrado fue propuesto en 1999 como una estrategia diagnóstica que combina marcadores del primer y segundo trimestre. Este modelo incluye la edad materna, la medición de la TN y la PAPP-A del primer trimestre, junto con los marcadores séricos del segundo trimestre: AFP, hCG, uE3 e inhibina A.

Esta estrategia alcanza una tasa de detección superior al 90% para T21, con una tasa de falsos positivos del 5%. No obstante, presenta una limitación significativa: la información diagnóstica no está disponible hasta que se completan todas las determinaciones, lo cual habitualmente ocurre en el segundo trimestre. Este retraso puede incrementar la ansiedad materna, reducir las opciones de interrupción gestacional y limitar las intervenciones diagnósticas y terapéuticas precoces(32).

7.6.6.2. Modelo secuencial

El modelo secuencial propone una estrategia escalonada. En una primera fase, se realiza el test combinado del primer trimestre como cribado universal. A aquellas gestantes con resultado negativo, se les ofrece un segundo test en el segundo trimestre, como el triple o cuádruple test bioquímico, para mejorar la sensibilidad global del proceso.

Este modelo parte del supuesto de que el test combinado identifica más del 80% de los casos de T21. Al complementar este cribado con una segunda

determinación dirigida, se incrementa la tasa de detección de casos no captados inicialmente, con el beneficio añadido de reducir la tasa acumulada de falsos positivos. Esta estrategia permite una mejor utilización de los recursos sanitarios al reservar pruebas más complejas o invasivas para un subgrupo claramente definido.

7.6.6.3. Modelo contingente

La estrategia contingente ha sido ampliamente respaldada por su capacidad para personalizar aún más el proceso de cribado. En este modelo, tras obtener los resultados del test combinado del primer trimestre, las gestantes se clasifican en tres grupos de riesgo:

- Riesgo alto ($\geq 1/100$): Se ofrece directamente una técnica diagnóstica invasiva o un TPNI como confirmación.
- Riesgo intermedio ($1/100$ a $1/1.000$): Se propone un segundo cribado complementario, basado en marcadores ecográficos adicionales, entre los que destacan:
 - Presencia o ausencia del hueso nasal (HN).
 - Análisis del flujo en el ductus venoso (DV).
 - Evaluación de regurgitación tricuspídea (RT).
- Riesgo bajo ($< 1/1.000$): No se requiere intervención adicional y se continúa con el seguimiento gestacional habitual.

Este modelo, inicialmente propuesto por Nicolaides en 2005, permite alcanzar una sensibilidad del 92% con una TFP del 3%(19). Posteriormente, Kagan refinó esta metodología en 2009 al incorporar la valoración de la válvula tricúspide, con lo que se logró aumentar la sensibilidad al 96% y reducir la TFP al 2,4%(33).

Sin embargo, estos resultados tan prometedores no siempre han sido reproducibles en otros entornos clínicos, lo que resalta la importancia de la experiencia del operador, la estandarización del protocolo y el control de calidad en la medición e interpretación de los marcadores ecográficos. Por ello, la implementación efectiva del modelo contingente requiere equipos especializados y capacitación continua.

7.6.7. Test combinado como método actual de cribado de cromosomopatías

7.6.7.1. Introducción

A partir de la década de los 90, el cribado prenatal de cromosomopatías experimentó un cambio significativo, desplazando su foco del segundo al primer trimestre de la gestación. Este viraje se sustentó en la constatación de que la medición ecográfica de la TN es independiente de los niveles de marcadores bioquímicos séricos como la PAPP-A y la β -hCG, tanto en fetos con cariotipo normal como en aquellos con aneuploidías. Esta independencia metodológica permitió integrar los tres parámetros en un único algoritmo multivariable de cálculo de riesgo (23).

Dos estudios multicéntricos de gran relevancia consolidaron el test combinado como el método de cribado más eficaz y precoz: el estudio SURUSS (Serum Urine and Ultrasound Screening Study), desarrollado en Reino Unido, y el estudio FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk), llevado a cabo en Estados Unidos. Ambos ensayos demostraron que la combinación de edad materna, marcadores bioquímicos y TN permite alcanzar una sensibilidad del 85% para la detección de T21, con una tasa de falsos positivos (TFP) del 4,3% (23).

El estudio SURUSS, auspiciado por la agencia británica Health Technology Assessment, evaluó a más de 47.000 gestantes en 25 maternidades del Reino Unido entre 1996 y 2000. Comparó diversas combinaciones de marcadores de primer y segundo trimestre, concluyendo que el test combinado del primer trimestre superaba al cuádruple test en términos de eficacia diagnóstica (23, 34).

Paralelamente, el estudio FASTER incluyó a más de 38.000 mujeres con gestaciones únicas entre las 10 y las 13+6 semanas de gestación, validando los hallazgos del SURUSS en un contexto clínico estadounidense(22).

Como consecuencia de esta evidencia, las principales guías clínicas y sociedades científicas internacionales (NICE, NHS, RCOG, ACOG, SEGO) han establecido el CCPT como el patrón oro para la detección prenatal de aneuploidías, especialmente para la T21 (23).

7.6.7.2. Componentes del test combinado

El CCPT integra parámetros clínicos, bioquímicos y ecográficos con el objetivo de estimar el riesgo individual de aneuploidías fetales, especialmente T21, T18 y T13. Esta estrategia multivariable ha demostrado ser más eficaz que cualquier marcador aislado, permitiendo alcanzar una sensibilidad del 85% con una tasa de falsos positivos del 4,3% (23)

7.6.7.2.1. Edad materna

La edad materna constituye el primer factor clínico utilizado históricamente para estimar el riesgo de aneuploidía fetal. A las 12 semanas de gestación, una gestante de 20 años presenta un riesgo de 1/1.000 para T21, cifra que asciende a 1/250 a los 35 años. En el caso de la T18 y T13, el riesgo se incrementa de 1/2.500 y 1/8.000 a 1/600 y 1/1.800, respectivamente (21).

Históricamente, Durante décadas, este parámetro fue el único criterio de cribado, estableciendo el umbral de 35 años como indicación para técnicas invasivas, con una tasa de detección cercana al 30% y una tasa de falsos positivos (TFP) del 5%. Sin embargo, el progresivo aumento de la edad materna media en la población gestante ha reducido su valor discriminativo. Actualmente, más del 20% de las gestantes superan los 35 años, concentrando hasta el 50% de los casos de T21 este factor fue el primero en utilizarse como criterio de cribado, con un punto de corte a los 35 años que proporcionaba una tasa de detección del 30% y una TFP del 5%. Con el progresivo aumento de la edad materna media, el porcentaje de mujeres mayores de 35 años ha alcanzado el 20%, acumulando hasta el 50% de los casos de T21 (21).

7.6.7.2.2. Marcadores bioquímicos

Las aneuploidías fetales inducen alteraciones características en los niveles de marcadores bioquímicos maternos durante el primer trimestre, entre los que destacan la PAPP-A y la β -hCG (35). Estas alteraciones son detectables en sangre materna durante el primer trimestre y han demostrado un importante valor predictivo cuando se integran con la edad materna y parámetros ecográficos.

Estas concentraciones séricas deben expresarse como múltiplos de la mediana (MoM), ajustados por edad gestacional y características maternas

(peso, etnia, tabaquismo, tipo de concepción y número de fetos). Se asume una distribución gaussiana en poblaciones euploides y aneuploides.

- En T21: fβ-hCG elevada (~2,0 MoM) y PAPP-A reducida (~0,5 MoM).
- En T18 y T13: ambos marcadores disminuidos (~0,2–0,3 MoM).
- En síndrome de Turner: fβ-hCG normal (~1,2 MoM) y PAPP-A baja (~0,5 MoM).
- En triploidías: patrón dependiente del origen; en las diándricas, fβ-hCG muy elevada (~9,0 MoM) y PAPP-A discretamente reducida (~0,7 MoM); en las digénicas, ambos muy bajos (~0,2 y 0,1 MoM)(35).

7.6.7.2.2.1. *Proteína A plasmática asociada al embarazo*

La PAPP-A es una glicoproteína de alto peso molecular secretada por el trofoblasto, cuya función es la proteólisis del complejo IGFBP-4, liberando factores de crecimiento esenciales para el desarrollo placentario(35). Su concentración aumenta progresivamente a lo largo del embarazo. Diversos factores pueden influir en sus niveles: disminuye en gestantes con sobrepeso, fumadoras o con embarazos por técnicas de reproducción asistida (TRA), mientras que tiende a elevarse en mujeres delgadas, de etnias no caucásicas o en gestaciones múltiples(35).

7.6.7.2.2.2. *Fracción libre de β-hCG*

La fβ-hCG es secretada inicialmente por el sincitiotrofoblasto y, posteriormente, por la placenta. Su concentración alcanza un pico entre las semanas 8 y 9 de gestación, descendiendo progresivamente en el segundo trimestre(35). Además de su papel fisiológico en la producción de progesterona y angiogénesis placentaria, se ha asociado su alteración con eventos adversos como la enfermedad trofoblástica y el aborto espontáneo. Niveles bajos se observan en mujeres con obesidad, diabetes o multíparas; niveles elevados son comunes en gestaciones múltiples o por TRA (35).

El cribado bioquímico debe realizarse entre las semanas 9+0 y 13+6. La mayor diferencia en PAPP-A entre gestaciones euploides y aneuploides se observa hacia la semana 11, mientras que la fβ-hCG ofrece su mayor valor

discriminativo hacia la semana 13. Por ello, se recomienda realizar el cribado entre las semanas 9 y 11, para maximizar su sensibilidad (35).

7.6.7.2.3. Marcador ecográfico: Translucencia nuchal.

La TN es el marcador ecográfico más sensible y específico para el cribado de aneuploidías en el primer trimestre(36). Se define como una colección líquida subcutánea en la región cervical fetal, visible por ecografía como un espacio econegativo entre la piel y los tejidos blandos adyacentes(36). Su introducción como parte del cribado prenatal a finales de los años 90 supuso un punto de inflexión, permitiendo la transición del cribado bioquímico del segundo trimestre a un modelo combinado en fases precoces del embarazo marcando una transición clave desde modelos basados exclusivamente en bioquímica a enfoques integrados y más eficaces.

Se considera que una TN aumentada cuando su medida supera el percentil 95 para la longitud cráneo-raquis (CRL) correspondiente. Esta definición no contempla aspectos como la presencia de septos, la distribución del líquido o la extensión de la colección hacia otras regiones anatómicas (36).

La fisiología subyacente a una TN aumentada varía en función del contexto clínico:

- En fetos euploides, puede deberse a inmadurez del sistema linfático, hipoperfusión placentaria o laxitud cutánea.
- **En fetos aneuploides**, se asocia a alteraciones de la matriz extracelular y a defectos cardíacos o cromosómicos (T21, T18, T13). Entre el 75-80% de los fetos con T21 presentan una TN por encima del percentil 95 (37).

El riesgo de complicaciones fetales en gestaciones euploides con TN aumentada incluye muerte fetal, cardiopatías congénitas (hasta en un 15%), anomalías estructurales y síndromes genéticos como Noonan. También se ha vinculado con mayor riesgo de transfusión feto-fetal en gestaciones monocoriales(37).

La medición debe realizarse entre las 11+0 y 13+6 semanas, con CRL entre 45 y 84 mm. La tasa de detección es mayor cuando se mide a las 11 semanas, aunque se recomienda en torno a la semana 12 para una evaluación anatómica completa (36). Se recomienda seguir las recomendaciones técnicas de medición según FMF para estandarizar la medida.

7.6.7.2.3.1. *Implicaciones de una Translucencia Nucal aumentada en fetos euploides*

La presencia de una TN aumentada no se limita exclusivamente a fetos con aneuploidías. Aproximadamente el 4,4% de los fetos con cariotipo normal pueden presentar un incremento de la TN por encima del percentil 95 para la longitud cráneo-raquis (CRL) correspondiente (36). En la mayoría de los casos, la TN se resuelve espontáneamente tras la semana 14 de gestación. Sin embargo, en algunas situaciones puede progresar hacia edema nuchal o higroma quístico, con o sin hidropesía fetal, dependiendo de la etiología subyacente, lo que justifican un seguimiento intensivo y un abordaje diagnóstico multidisciplinar.

Las principales implicaciones clínicas descritas incluyen:

- **Muerte fetal intrauterina (MFI):** el riesgo de pérdida gestacional se incrementa proporcionalmente al grosor de la TN. Se ha observado una relación directa entre TN > P99 y mayor tasa de MFI en fetos euploides, especialmente cuando se asocia a otras alteraciones ecográficas o antecedentes obstétricos adversos.
- **Malformaciones estructurales mayores:** las cardiopatías congénitas son las anomalías más frecuentemente asociadas a TN aumentada en fetos con cariotipo normal, presentes hasta en el 15% de los casos. Una TN superior al percentil 99 ha mostrado una sensibilidad del 31% y una especificidad del 98,7% para la detección de cardiopatías, lo que justifica su consideración como criterio para la realización de una ecocardiografía fetal detallada(38).
- **Anomalías anatómicas asociadas:** e ha reportado una mayor prevalencia de defectos como body stalk anomaly, hernia diafragmática congénita, displasias esqueléticas, megavejiga u onfalocele en este subgrupo, siendo la TN aumentada un marcador inespecífico, pero de alta sensibilidad en estos contextos.
- **Retraso psicomotor y enfermedades genéticas neuromusculares:** algunas entidades como la artrogriposis múltiple congénita, la osteogénesis imperfecta o la acondrogénesis pueden cursar con TN

aumentada como manifestación ecográfica precoz, incluso antes de la aparición de signos morfológicos evidentes(39).

- **Síndrome de transfusión feto-fetal (STFF):** en gestaciones gemelares monocoriales, la TN aumentada en uno o ambos fetos puede representar un marcador temprano del desequilibrio hemodinámico que caracteriza al STFF. Su presencia debe motivar un control ecográfico estricto desde las primeras semanas para anticipar posibles complicaciones.

Estas observaciones refuerzan el valor de la TN no solo como herramienta de cribado de aneuploidías, sino también como indicador de riesgo para otras condiciones fetales graves, incluso en ausencia de alteraciones cromosómicas. Ante una TN aumentada con cariotipo normal, es fundamental realizar una **evaluación morfológica fetal exhaustiva**, considerar la ampliación del estudio genético mediante técnicas de alta resolución (como arrays o secuenciación masiva), y ofrecer un **asesoramiento genético integral** que contemple tanto el pronóstico como las posibles implicaciones familiares.

7.6.7.2.3.2. Metodología para la medición de la Translucencia Nucal.

La medición ecográfica de la TN debe realizarse en un intervalo gestacional preciso, comprendido entre las semanas 11+0 y 13+6, cuando la longitud cráneo-raquis (CRL) fetal se encuentra entre 45 y 84 mm. La mayor tasa de detección de aneuploidías se observa cuando el estudio se lleva a cabo en torno a las 11 semanas, momento en el cual la diferencia entre los valores de TN en fetos normales y afectados es más pronunciada. Sin embargo, muchos autores recomiendan su ejecución alrededor de la semana 12, ya que este periodo ofrece un equilibrio óptimo entre resolución técnica y posibilidad de evaluación anatómica detallada(36).

Para garantizar la reproducibilidad y fiabilidad diagnóstica de la medición, deben seguirse los criterios técnicos definidos por la Fetal Medicine Foundation (FMF), ampliamente aceptados en la práctica clínica internacional. Las recomendaciones incluyen:

- Obtener un **corte sagital medio** del feto, con visualización clara del perfil facial, paladar superior, columna cervical y parte superior del tórax.

- Asegurar una **posición neutra** del feto (ni hiperextendido ni flexionado), dado que la angulación altera la medición.
- Ampliar la imagen hasta ocupar al menos **dos tercios de la pantalla**, enfocando exclusivamente **cabeza y parte superior del tórax**.
- Medir la TN **de borde interno a borde interno** del espacio anecoico, en su punto de mayor espesor.
- Visualizar, siempre que sea posible, la **punta nasal fetal**, como criterio indirecto de correcta orientación del plano.
- **Evitar el uso de filtros armónicos**, ya que pueden disminuir el contraste y dificultar la delimitación precisa de los bordes.
- Realizar **al menos tres mediciones independientes**, registrando la de mayor valor si se cumple el resto de los criterios técnicos.

7.6.7.2.3.2.1. Medición semiautomática

Algunos ecógrafos de última generación incorporan algoritmos de medición semiautomática de la TN, lo que mejora la precisión, estandarización y eficiencia del procedimiento. En estos casos, el operador selecciona manualmente el plano adecuado y el área de interés, mientras que el software calcula automáticamente la distancia vertical máxima entre los bordes internos del espacio translucido. Este enfoque ha demostrado reducir la variabilidad interobservador y facilitar la validación de centros acreditados por la FMF(40).

En conclusión, la correcta medición de la TN requiere no solo un conocimiento técnico preciso y una formación específica del operador, sino también una adecuada calidad del equipo ecográfico, condiciones óptimas durante la exploración y adherencia estricta a los estándares internacionales. Estos factores son esenciales para asegurar la validez del resultado y su utilidad dentro de los algoritmos de cribado del primer trimestre.

7.6.7.3. Aspectos prácticos del test combinado

La evidencia científica generada por estudios multicéntricos de alta calidad, como **SURUSS** (Serum Urine and Ultrasound Screening Study) y **FASTER** (First and Second Trimester Evaluation of Risk), ha consolidado al

CCPT como el método más eficiente y validado para el cribado prenatal de aneuploidías fetales. Su eficacia diagnóstica, con una **sensibilidad superior al 85%** y una **tasa de falsos positivos del 4–5%**, ha motivado su incorporación como **estrategia de primera línea** en múltiples sistemas sanitarios a nivel internacional.

Este enfoque ha sido adoptado por las principales guías clínicas y sociedades científicas internacionales, como **NICE, NHS, RCOG, ACOG** y **SEGO**, que lo recomiendan como **patrón oro** para el cribado de cromosomopatías durante el primer trimestre(35). Su implantación efectiva requiere no solo recursos técnicos adecuados, sino también una **estructura organizativa** que garantice su cobertura universal, especialmente en los sistemas de salud pública.

7.6.7.3.1. Importancia de la cobertura y forma de implementación. Software de cálculo y su influencia en los resultados

Para que el CCPT mantenga su valor poblacional como herramienta de salud pública, es fundamental alcanzar tasas de cobertura elevadas, idealmente superiores al 90%. La equidad en el acceso, la adecuada formación del personal sanitario y la correcta coordinación entre los servicios de atención primaria, las unidades de ecografía y los laboratorios bioquímicos son elementos clave para garantizar su eficacia. Además, la interpretación adecuada de los resultados depende en gran medida de la calidad técnica en la obtención de la TN, la estandarización de los biomarcadores bioquímicos y el uso de un software de cálculo validado.

7.6.7.3.1.1. Estrategias de implementación del test combinado

Existen dos modalidades principales de implementación del CCPT, con diferentes implicaciones organizativas y logísticas:

- **Cribado en un solo tiempo (método OSCAR):** Consiste en la recogida simultánea de marcadores bioquímicos y la medición ecográfica de la TN en una única visita, generalmente alrededor de la semana 12. Este

modelo, propuesto por la Fetal Medicine Foundation (FMF), permite obtener los resultados en el mismo acto clínico y facilita un asesoramiento inmediato a la gestante(41).

- **Cribado en dos tiempos:** Implica la extracción de sangre entre las semanas 8 y 13 para el análisis bioquímico, seguida de la evaluación ecográfica de la TN entre las semanas 11+0 y 13+6. Este enfoque permite una mejor organización logística y ha demostrado una mayor cobertura poblacional, superior al 90%, especialmente en sistemas sanitarios estructurados como el británico (42).

7.6.7.3.1.2. Cobertura

La cobertura del cribado constituye un factor determinante para su efectividad en términos de salud pública. A pesar de la alta sensibilidad del CCPT, su impacto se ve limitado si no se ofrece de forma sistemática a toda la población gestante. Según las recomendaciones del grupo SESEGO-SEMPE y los estándares del NHS (FASP 2015–2016), el test debería ser ofrecido a todas las gestantes elegibles, alcanzando al menos un 80% de cobertura real(19). Alcanzar este umbral es un reto, ya que diversos estudios señalan que la cobertura habitual no supera el 70-80%, lo que justifica la necesidad de estrategias escalonadas (como el cribado en dos tiempos) y el uso de cribado de segundo trimestre como técnica de rescate(19). No obstante, en la práctica, diversos estudios indican que esta cifra suele situarse entre el 70 y el 80%, lo que justifica la implementación de estrategias organizativas complementarias, como el cribado en dos tiempos o el uso de técnicas de rescate en el segundo trimestre.

7.6.7.3.1.3. Software empleado para el cálculo del riesgo

El cálculo del riesgo individual de aneuploidía fetal en el CCPT se basa en un modelo matemático que aplica el teorema de Bayes, combinando un riesgo a priori (derivado de la edad materna y antecedentes personales) con las razones de probabilidad (Likelihood Ratios) de los distintos marcadores:

- **Riesgo individual** = Riesgo a priori × LR marcador

- **Riesgo a priori** = Riesgo por edad × corrección por edad gestacional × corrección por antecedentes
- **LR marcador** = P (marcador en feto afecto) / P (marcador en feto no afecto)

Este proceso se realiza de forma secuencial, actualizando el riesgo tras la incorporación de cada nuevo marcador. Para que el modelo sea estadísticamente válido, se asume independencia entre los marcadores. Si existe dependencia, se deben emplear modelos multivariantes que contemplen las correlaciones entre variables (42).

Antes del análisis, los marcadores bioquímicos deben:

- Convertirse a MoM (Múltiplos de la Mediana), ajustando por peso materno, etnia, hábito tabáquico, tipo de concepción y número de fetos.
- Transformarse logarítmicamente en base 10, para normalizar su distribución.
- Aplicarse truncamientos para evitar la influencia de valores extremos.

7.6.7.3.1.3.1. Modelos de software existentes

Diversas plataformas informáticas han sido desarrolladas para implementar estos modelos, con diferencias en los algoritmos de cálculo y los supuestos estadísticos. Entre las más utilizadas se encuentran:

- FMF-Online: Utiliza un modelo bivariante para los MoM bioquímicos y un modelo mixto fijo para la TN, asumiendo independencia del CRL en la mayoría de los casos.
- Cuckle, Wald y SURUSS: Emplean modelos gaussianos multivariantes con ajustes poblacionales específicos y parámetros derivados de estudios como SURUSS.(42).
- Fetal Test® y Astraia®: Incorporan algoritmos de riesgo actualizados y adaptados a poblaciones locales.

La elección del software, junto con la correcta calibración de las medianas poblacionales y la calidad técnica de las mediciones, influye de forma directa en la tasa de detección y de falsos positivos. Por ello, se recomienda que cada

centro utilice medianas y desviaciones estándar validadas localmente, y que realice auditorías periódicas de sus resultados.

7.6.8. Otros marcadores ecográficos de cromosomopatías: Hueso Nasal, Regurgitación Tricuspídea, Ductus Venoso

Además de la TN, diversos marcadores ecográficos han sido propuestos como herramientas complementarias en el cribado de aneuploidías durante el primer trimestre, destacando el hueso nasal (HN), el flujo en el ductus venoso (DV) y la regurgitación tricuspídea (RT). Si bien ninguno de ellos supera de forma aislada el rendimiento diagnóstico de la TN, su incorporación (especialmente en modelos de cribado contingente dirigidos a gestantes con riesgo intermedio) ha demostrado mejorar la sensibilidad del cribado y reducir la tasa de falsos positivos (TFP)(43).

7.6.8.1. Hueso nasal.

La ausencia o hipoplasia del HN constituye un marcador relevante en fetos con aneuploidías. Estudios han mostrado que está ausente o hipoplásico en el 60–70% de los fetos con T21, en el 50% con T18 y en el 30% con T13, mientras que solo se observa en <1% de los fetos euploides de raza caucásica(43).

La evaluación ecográfica debe realizarse en corte sagital medio, con longitud cráneo-raquis (CRL) entre 45 y 84 mm. Se consideran tres líneas ecogénicas: piel, hueso y punta nasal. El marcador se considera ausente si el HN no se visualiza o si es igual o menos ecogénico que la piel. Su incorporación como marcador contingente en mujeres con riesgo intermedio (1:51–1:1.000) ha demostrado incrementar la TD del 90 al 93% y reducir la TFP del 3 al 2,5% (43).

7.6.8.2. Ductus venoso.

El DV es un conducto venoso fetal que actúa como shunt entre la vena umbilical y la aurícula derecha, permitiendo el paso preferencial de sangre oxigenada al corazón fetal. La presencia de una onda “a” reversa durante la contracción auricular se ha descrito en más del 80% de los fetos con aneuploidías, frente a apenas un 5% en fetos euploides(44).

Este hallazgo también se asocia a cardiopatías congénitas y riesgo de muerte fetal. Su evaluación debe realizarse mediante Doppler color y pulsado en un corte sagital medio, con el feto en reposo y sin movimientos respiratorios activos. Al igual que el HN, su uso en gestantes de riesgo intermedio mejora la sensibilidad del cribado hasta un 95% y reduce la TFP a un 2,5%(44).

7.6.8.3. Regurgitación tricuspídea.

La regurgitación tricuspídea constituye otro marcador funcional asociado a cromosomopatías. Está presente en más del 65% de los fetos con aneuploidías y en menos del 5% de los fetos euploides(45).

La evaluación se realiza mediante Doppler pulsado en un corte de cuatro cámaras apical, enfocando el flujo a través de la válvula tricúspide. Se considera significativa cuando la regurgitación ocupa al menos la mitad de la sístole y presenta una velocidad máxima >60 cm/s. Su incorporación al cribado, en modelos contingentes, permite alcanzar una TD del 95% con una TFP del 2,5%(45).

7.6.8.4. Otros marcadores

Existen además otros marcadores ecográficos cuya utilidad ha sido explorada, aunque su implementación sistemática es limitada:

- **Frecuencia cardíaca fetal (FCF):** en T13 se encuentra aumentada en el 70% de los casos. En T21 y T18, su utilidad es escasa(43).
- **Ángulo fronto-maxilar (AFM):** aumentado en T21 y reducido en defectos del tubo neural como la espina bífida(46).
- **Arteria hepática (AH):** se ha asociado a aneuploidías una disminución del índice de pulsatilidad (IP) y un aumento de la velocidad sistólica máxima (PSV).
- **Arteria umbilical única (AUU):** recuento en T18 (hasta el 80%), con escasa relevancia en T21.
- **Marcadores del segundo trimestre:** como el foco hiperecogénico intracardiaco o la pielectasia, pueden mostrar diferencias significativas en

fetos con T21. En cambio, otros como los quistes del plexo coroideo no aportan valor discriminativo significativo.

A pesar del valor añadido que estos marcadores pueden ofrecer al cribado de aneuploidías, su implementación universal está limitada por factores como la necesidad de ecografistas altamente entrenados, la variabilidad interobservador y la disponibilidad de equipos con tecnología Doppler avanzada. Por esta razón, numerosas sociedades científicas, incluida la SEGO, recomiendan su utilización como estrategia contingente, dirigida principalmente a pacientes con riesgo intermedio tras un test combinado positivo o dudoso(43).

7.6.9. El test combinado en la era del test prenatal no invasivo

En los últimos años, el cribado de aneuploidías en el primer trimestre ha experimentado una transformación significativa con la incorporación del análisis de ADN libre circulante (ADN-lc) en sangre materna. Este avance ha permitido alcanzar TD superiores al 99% para la T21, con una TFP inferior al 0,1%, y resultados también favorables para la T18 y la T13, con TD del 96% y 91%, y TFP de 0,13% para ambas **【27】** . En gestaciones gemelares, la TD alcanza el 93,7% con una TFP del 0,23% para T21 (47).

A pesar de estos resultados prometedores, el test de ADN-lc debe seguir considerándose como una prueba de cribado. Un resultado positivo requiere confirmación mediante una técnica invasiva, mientras que un resultado negativo no excluye completamente la condición sospechada. Además, hallazgos ecográficos como malformaciones mayores o una TN superior al percentil 99 continúan siendo indicaciones para pruebas diagnósticas invasivas.

Otra limitación práctica del test es la imposibilidad de emitir un resultado en aproximadamente un 1–3% de los casos, siendo esta probabilidad mayor en mujeres con obesidad o niveles séricos bajos de PAPP-A, y más frecuente en aneuploidías como T18 y T13. Esto refuerza la necesidad de la ecografía del primer trimestre como pilar en la evaluación morfológica fetal (47).

7.6.9.1. Interpretación de los resultados

Los laboratorios suelen emitir resultados categóricos del tipo “bajo riesgo” (ausencia de aneuploidías, riesgo $<1/10.000$) o “alto riesgo” (sospecha de aneuploidías, riesgo $>99\%$). Sin embargo, cuando el test de ADN-Ic se emplea dentro de un modelo de cribado contingente, se utiliza para recalcular el riesgo individual previamente estimado por el CCPT, aplicando razones de probabilidad positivas o negativas:

- **Razón de probabilidad positiva:** refleja la probabilidad de que el feto esté afecto si el test es positivo. Sus valores son de 1.102 para T21, 740 para T18 y 700 para T13. Por ejemplo, si una paciente tiene un riesgo a priori de 1:2.204 para T21, tras aplicar la LR positiva de 1.102, el nuevo riesgo sería 1:2.
- **Razón de probabilidad negativa:** refleja la probabilidad de que el feto no esté afecto si el test es negativo. Las LR negativas son de 333 para T21, 56 para T18 y 100 para T13. Así, un riesgo a priori de 1:100 se convertiría en un riesgo posterior de 1:33.000 para T21 tras un resultado negativo del ADN-Ic (47).

7.6.9.2. Estrategias de implantación

La alta sensibilidad y baja TFP del test de ADN-Ic han llevado a considerar su posible implantación poblacional. Sin embargo, su elevado coste representa una barrera significativa, especialmente en poblaciones con bajo riesgo a priori, y no debe olvidarse que la ecografía de la semana 12 sigue siendo clave, no solo para la medición de TN, sino para la evaluación anatómica precoz y el cribado de otras patologías como la preeclampsia.

Por ello, distintas publicaciones y guías clínicas proponen su integración dentro de un modelo de cribado **contingente**, donde el ADN-Ic se ofrece como segundo paso a pacientes con un riesgo intermedio tras el CCPT. En España, este umbral se ha establecido en 1:250 (47). Esta estrategia ha demostrado ser coste-efectiva, ya que permite reducir significativamente el número de técnicas invasivas, disminuyendo así las pérdidas gestacionales asociadas (0,5–1%) y los

costes del sistema. Al mismo tiempo, mantiene la ecografía del primer trimestre como una herramienta diagnóstica esencial e insustituible.

7.6.10. Test Prenatal No Invasivo de Cromosomopatías

7.6.10.1. Introducción

La secuenciación completa del genoma humano en 2001 y el rápido desarrollo de tecnologías de análisis molecular han transformado radicalmente el diagnóstico genético prenatal. Entre los hitos más significativos se encuentra el desarrollo del TPNI basado en ADN libre circulante (cfDNA), disponible comercialmente desde 2011(48).

Este test se fundamenta en la detección de fragmentos de ADN-lc presentes en el plasma materno, de los cuales aproximadamente un 10% proviene del trofoblasto placentario, actuando como un sustituto confiable del genoma fetal(48). Mediante técnicas de secuenciación masiva y algoritmos bioinformáticos avanzados, el TPNI permite estimar con alta precisión el riesgo de que el feto presente ciertas aneuploidías, especialmente las trisomías 21, 18 y 13 y cromosomas Sexuales X, Y.

Diversos estudios han demostrado una TD superior al 99% para la T21, con una TFP menor al 0,1%, lo que supera significativamente los resultados obtenidos con el CCPT(24). Esta elevada sensibilidad, junto con la mínima tasa de resultados erróneos, ha consolidado el TPNI como una herramienta poderosa dentro de los algoritmos de cribado prenatal.

Además de las aneuploidías comunes, el TPNI puede incorporar el análisis de otras alteraciones estructurales genéticas, como microdeleciones o microduplicaciones mayores de 3–7 Mb, incluyendo síndromes como el 22q11.2 (DiGeorge), aunque con menor sensibilidad y mayor tasa de resultados de significado incierto(49,50). Sin embargo, la implementación de estas aplicaciones adicionales debe realizarse con precaución, y siempre bajo asesoramiento genético previo, dado que no se consideran pruebas diagnósticas y aún carecen de consenso uniforme sobre su utilidad clínica (51)

No obstante, Una limitación técnica importante del TPNI, como cualquier técnica de cribado, es la tasa de test no concluyente, que ocurre en un 1–5% de las gestaciones. Las causas incluyen: baja fracción fetal, errores en el transporte o procesamiento de la muestra, o problemas en la extracción (51). En estos casos, repetir la extracción permite alcanzar un resultado en aproximadamente el 50% de los casos cuando la causa inicial fue una baja fracción fetal, un 75%

si hubo fallo técnico y un 100% cuando la incidencia estuvo en la logística de transporte (51,52).

Además, se ha reportado que una fracción fetal baja podría estar relacionada con condiciones fetales adversas, como aneuploidías o restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), por lo que un test no concluyente debe considerarse un factor de riesgo adicional y justificar seguimiento específico(52)

Gracias a la simplificación progresiva de las plataformas tecnológicas y a su reducción de costes, el TPNI ha dejado de ser una prueba restringida a laboratorios especializados en EE.UU. y China. Hoy en día, múltiples centros internacionales y nacionales han incorporado esta tecnología, lo que ha facilitado su acceso poblacional y ha incrementado sustancialmente la proporción de gestantes que optan por su uso(48).

7.6.10.2. Metodología, requisitos del test y evaluación comparativa de las plataformas

El TPNI se basa en técnicas de secuenciación genómica de alta precisión aplicadas al ADN libre circulante (ADN-lc) presente en el plasma materno. Gracias a la capacidad de secuenciar simultáneamente millones de fragmentos de ADN, esta herramienta ha revolucionado el cribado de aneuploidías fetales, permitiendo una aproximación altamente sensible, específica y mínimamente invasiva(53).

Hasta la fecha, se han descrito tres enfoques principales para el análisis del ADN-lc fetal: la secuenciación masiva en paralelo (MPSS), la secuenciación dirigida cromosoma-específica (CSS) y el análisis basado en polimorfismos de un único nucleótido (SNP). Cada uno presenta ventajas y limitaciones que condicionan su utilidad clínica, tasa de falsos positivos, coste, tiempo de procesamiento y tasa de test no concluyentes(53,54,63,55–62).

Cada uno de estos métodos presenta ventajas y limitaciones específicas que condicionan su utilidad clínica, coste, sensibilidad, tasa de falsos positivos (TFP) y tasa de no resultados. A continuación, se analizan en detalle.

7.6.10.2.1. Secuenciación masiva en paralelo (MPSS) y secuenciación cromosoma-específica (CSS)

Tanto la MPSS como la CSS se basan en el análisis cuantitativo de fragmentos de ADN-Ic presentes en el plasma materno. Tras la extracción y secuenciación, se clasifica cada fragmento según su origen cromosómico y se determina si existe un exceso relativo de secuencias procedentes de algún cromosoma en particular, lo cual podría indicar una trisomía fetal. Dado que las diferencias esperadas son sutiles, se requiere una gran profundidad de lectura (cobertura) y un análisis bioinformático complejo para interpretar adecuadamente los resultados.

El MPSS (Massively Parallel Shotgun Sequencing) analiza fragmentos genómicos distribuidos de forma aleatoria por todo el genoma. Esta estrategia tiene la ventaja de ser teóricamente aplicable a cualquier aneuploidía cromosómica, incluso no recurrente. No obstante, dado que el cromosoma 21 representa solo un 1–2% del genoma humano, se requiere una gran profundidad de lectura para lograr una precisión diagnóstica adecuada. A pesar de esta exigencia técnica, la MPSS ha mostrado una excelente tasa de detección para T21, T18, T13 y aneuploidías sexuales, con una tasa de no resultados generalmente inferior al 2%. Una de sus limitaciones es que no siempre permite estimar de forma directa la fracción fetal(50,53,55,56).

El CSS (Chromosome-Selective Sequencing), se enfoca únicamente en regiones diana de los cromosomas 21, 18, 13, X e Y. Esta técnica requiere menor volumen de secuenciación y permite una interpretación más eficiente de los resultados, lo cual reduce el tiempo de análisis y el coste operativo. Otra de sus ventajas es que permite la estimación de la fracción fetal dentro del mismo ensayo, gracias al análisis de SNPs en cromosomas no diana(59,60,64). La principal desventaja es una tasa de no resultados ligeramente superior (2-4%) respecto a MPSS.

Recientemente, una nueva generación de plataformas basadas en tecnología de microarrays ha comenzado a sustituir progresivamente a la CSS tradicional, ofreciendo una fiabilidad equiparable con una reducción significativa en el tiempo de respuesta y costes, lo que las hace especialmente atractivas para programas poblacionales amplios(65,66).

7.6.10.2.2. Otros métodos

Antes del desarrollo y expansión global de las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS), distintos grupos exploraron enfoques alternativos para la detección de aneuploidías fetales mediante el uso de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Entre ellos destacan la PCR en tiempo real (qPCR) y la PCR digital (dPCR), aplicadas sobre ADN-Ic materno para evaluar diferencias de cantidad entre regiones cromosómicas específicas(48).

Actualmente, algunas plataformas comerciales han desarrollado versiones del TPNI basadas en PCR, que ofrecen tiempos de respuesta muy cortos y costes reducidos. Los estudios iniciales han mostrado resultados comparables en cuanto a sensibilidad y especificidad frente a las técnicas de NGS, con una menor infraestructura tecnológica necesaria. No obstante, aún no existen estudios prospectivos de validación a gran escala en población general, por lo que su aplicación clínica debe ser considerada con cautela(52).

7.6.10.3. Fracción fetal y tasa de no resultado

La fracción fetal representa el porcentaje del ADN libre circulante (ADN-Ic) presente en sangre materna que procede del trofoblasto fetal. Dado que el TPNI se basa en detectar alteraciones cromosómicas en esta fracción específica, una cantidad insuficiente de ADN fetal puede comprometer la sensibilidad y especificidad del test, llegando incluso a impedir la obtención de un resultado interpretable. Se considera que una fracción fetal inferior al 3–4% disminuye significativamente la fiabilidad del cribado, especialmente en la detección de trisomías fetales (67,68).

Entre las principales causas de fracción fetal baja se incluyen la obesidad materna, la presencia de placentas pequeñas o hipoperfundidas y ciertas aneuploidías fetales, particularmente la T18 y la T13, aunque no ocurre lo mismo en el caso de la T21(68). A pesar de ello, los avances en la tecnología de secuenciación y en los algoritmos bioinformáticos han permitido a algunos laboratorios obtener resultados válidos incluso en casos con fracciones fetales por debajo del 3%, aunque este extremo depende en gran medida de la plataforma utilizada y de su validación técnica.

Existen cuatro métodos principales para estimar la fracción fetal: (1) la estimación de la ratio entre cromosomas sexuales X e Y, válida solo para fetos varones; (2) el análisis diferencial de metilación entre ADN materno y fetal; (3) el análisis de SNPs permite estimaciones precisas en ambos sexos y (4) la estimación basada en la longitud de los fragmentos, dado que el ADN fetal suele ser de menor tamaño que el materno.

No obstante, algunos laboratorios comerciales omiten la cuantificación explícita de la fracción fetal en los informes, argumentando que su impacto clínico es limitado por la baja prevalencia conjunta de aneuploidías y fracciones fetales críticas. Sin embargo, guías actualizadas del 2025 como la publicada recientemente por Gil y cols. (52) insisten en la necesidad de reportar este dato como parte del resultado estandarizado del TPNI, debido a su utilidad clínica para la correcta interpretación del test y el manejo de los casos dudosos .

La **tasa de test sin resultado** (test failure rate) varía significativamente entre plataformas y estudios, con cifras que oscilan entre el 0 y el 12% en la primera toma. Tras una segunda extracción de sangre, esta tasa desciende habitualmente al 1–2%(24). Las principales causas incluyen errores técnicos de laboratorio, problemas de transporte o conservación de la muestra y, sobre todo, una fracción fetal insuficiente. Además, la tasa de no resultado es superior en el caso de las aneuploidías de los cromosomas sexuales (ACS), debido a su menor proporción genómica y a la mayor dificultad de interpretación bioinformática. Del mismo modo, las gestaciones múltiples presentan una tasa de fallo más elevada, dada la complejidad de discriminar contribuciones fetales individuales en un mismo plasma materno(69).

Por todo ello, se recomienda la medición sistemática y el reporte explícito de la fracción fetal en los informes clínicos de TPNI, así como su valoración conjunta con el resto de los parámetros técnicos, como estrategia para reforzar la validez diagnóstica y la toma de decisiones clínicas individualizadas

7.6.10.4. Regionalización de los laboratorios

Desde su introducción inicial, el TPNI fue realizado exclusivamente en grandes laboratorios de referencia ubicados en Estados Unidos y China, con acceso restringido a través de centros colaboradores o mediante envío internacional de muestras. Sin embargo, a partir de 2015, la comercialización de

plataformas tecnológicas y kits específicos de secuenciación ha permitido una progresiva regionalización del TPNI, facilitando su implementación en centros de análisis genético distribuidos por todo el mundo, especialmente en Europa(19).

Esta descentralización ha supuesto un avance importante en términos de accesibilidad, tiempo de respuesta y autonomía diagnóstica de los sistemas sanitarios nacionales. Permite una mayor cobertura poblacional y reduce el tiempo de obtención de resultados, contribuyendo así a una integración más ágil del TPNI en los algoritmos clínicos de cribado prenatal.

No obstante, esta expansión también ha generado preocupaciones relevantes sobre la calidad técnica y la validez diagnóstica de los resultados obtenidos. En algunos contextos, laboratorios sin experiencia consolidada en diagnóstico genético molecular han implementado el TPNI sin seguir procedimientos estandarizados de validación interna, ni contar con publicaciones científicas que respalden su metodología. Esta situación puede comprometer seriamente la fiabilidad del test, especialmente cuando se desconoce el rendimiento específico de la plataforma utilizada en términos de sensibilidad, especificidad y tasa de no resultados.

En este sentido, tanto las guías internacionales como la evidencia científica más reciente subrayan la necesidad de garantizar la transparencia metodológica en los laboratorios que ofrecen TPNI. De forma específica, se recomienda que los centros de análisis:

- Detallen el enfoque técnico empleado (MPSS, CSS, SNP, etc.).
- Publiquen sus datos de validación interna y rendimiento clínico en cohortes amplias y representativas.
- Participen en programas de control de calidad externo.
- Proporcionen informes clínicos claros, que incluyan parámetros técnicos clave como la fracción fetal, la tasa de no resultado y los límites de detección según cromosoma.

Asimismo, se aconseja priorizar aquellos laboratorios que trabajen en estrecha colaboración con unidades clínicas especializadas y que dispongan de asesoramiento genético pre y post-test, garantizando así una interpretación adecuada de los resultados y una correcta toma de decisiones clínicas.

7.6.10.5. Cromosomopatías cribadas

La elevada precisión del análisis de ADN libre circulante (ADN-lc) para la detección de las trisomías 21, 18 y 13 ha sido ampliamente demostrada en numerosos estudios, lo que ha llevado a su incorporación sistemática en los paneles básicos de TPNI ofrecidos por la mayoría de laboratorios a nivel internacional(24). No obstante, la ampliación del cribado hacia otras alteraciones cromosómicas (como las aneuploidías de los cromosomas sexuales (ACS), síndromes de microdeleción o triploidías) plantea importantes interrogantes respecto a su rendimiento clínico y su aplicabilidad real en programas de cribado poblacional.

7.6.10.5.1. Aneuploidías de los cromosomas sexuales

La detección de aneuploidías de los cromosomas sexuales mediante TPNI es técnicamente viable, y varios estudios han confirmado su sensibilidad diagnóstica. Sin embargo, el rendimiento del test es inferior al observado para las trisomías autosómicas, tanto en sensibilidad como en tasa de no resultado, que es significativamente más elevada(24).

Este menor rendimiento puede atribuirse a múltiples factores: por un lado, el bajo contenido en guanina-citosina (GC) del cromosoma X dificulta su amplificación uniforme; por otro, la elevada frecuencia de mosaicismos (tanto fetales como maternos) puede inducir resultados erróneos. En mujeres, la pérdida de un cromosoma X por envejecimiento celular puede inducir resultados falsos positivos (70), al igual que la presencia de un cariotipo 47XXX no diagnosticado previamente (71).

A nivel fetal, el mosaicismo es frecuente, incluyendo casos confinados a la placenta (70–75) que también pueden originar resultados falsos positivos.

A ello se suma la dificultad del consejo genético en estas condiciones. Muchas ACS tienen fenotipos muy variables o incluso normales, con consecuencias clínicas leves o inexistentes (73).

Estas consideraciones han llevado a que numerosas sociedades científicas europeas, incluidas las recomendaciones de la ISPD y la ESHG, numerosas sociedades científicas europeas desaconsejan actualmente el cribado sistemático de ACS mediante TPNI (76,77).

7.6.10.5.2. Síndromes de microdeleción

Algunos paneles comerciales de TPNI han incorporado el cribado de microdeleciones recurrentes, como el síndrome de DiGeorge (22q11.2), Cri-du-Chat (5p-), Wolf-Hirschhorn (4p-) o Prader-Willi/Angelman (15q11-q13). Si bien esta ampliación podría parecer una ventaja desde un punto de vista teórico, su rendimiento práctico es limitado por varias razones. En primer lugar, muchas microdeleciones tienen un tamaño inferior a 3 megabases (Mb), lo cual dificulta su detección mediante secuenciación estándar(78). En segundo lugar, la mayoría de los estudios existentes se basan en muestras sintéticas o cohortes controladas, sin validación robusta en población general(78-81).

La sensibilidad del test varía ampliamente (60-99%) según el tipo de microdeleción y la tecnología empleada, pero el valor predictivo positivo es bajo (habitualmente inferior al 5%) debido a la baja prevalencia de estas anomalías(80). En la actualidad, solo la delección 22q11.2 ha sido propuesta como posible candidata para cribado en contextos clínicos muy seleccionados, siempre con confirmación invasiva mediante técnicas moleculares específicas.

7.6.10.5.3. Triploidía

Entre los métodos disponibles de TPNI, únicamente los basados en análisis de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) permiten la identificación directa de triploidías, gracias a su capacidad para detectar desequilibrios alélicos sin requerir una referencia disómica(82). Este enfoque permite discriminar entre triploidía diándrica y digínica, especialmente en los casos en los que la fracción fetal es anormalmente baja. Aun así, la sospecha de triploidía suele derivarse de hallazgos ecográficos y alteraciones bioquímicas características en el test combinado del primer trimestre (como niveles extremos de fβ-hCG y PAPP-A, o signos de mola parcial), por lo que la utilidad incremental del TPNI para esta indicación es discutida. En cualquier caso, su inclusión podría ser relevante en contextos de cribado inicial sin evaluación ecográfica previa, dada la posible implicación materna en términos de riesgo de complicaciones como preeclampsia precoz o enfermedad trofoblástica(83,84).

7.6.10.5.4. Otros

Existen investigaciones emergentes sobre la aplicación del TPNI al cribado no invasivo de enfermedades monogénicas, como fibrosis quística, distrofias musculares o displasias esqueléticas como la tanatofórica o la acondroplasia(85,86). Sin embargo, estas aplicaciones se encuentran aún en fase experimental y se restringen al ámbito de la investigación clínica, sin soporte suficiente para su implementación en programas de cribado poblacional(87). Además, el análisis completo del genoma fetal plantea consideraciones éticas, legales y técnicas de gran magnitud que aún están lejos de resolverse.(88).

En resumen, la expansión del TPNI más allá de las trisomías comunes debe basarse en criterios clínicos rigurosos, garantizando que la adición de cada entidad al panel esté respaldada por evidencia suficiente y no comprometa la fiabilidad diagnóstica. La inclusión de alteraciones con baja prevalencia y escasa relevancia fenotípica puede generar un incremento de falsos positivos y conflictos en el asesoramiento genético, por lo que su indicación debe ser individualizada y valorada en el contexto de un enfoque integral.

7.6.10.6. Implementación clínica

7.6.10.6.1. Introducción

Históricamente, las estrategias de cribado se han fundamentado en la combinación de factores clínicos, marcadores bioquímicos y ecográficos, como se ha desarrollado en los apartados previos. La reciente introducción del TPNI basado en el análisis del ADN libre circulante (ADN-lc) ha supuesto una innovación decisiva, al proporcionar una tasa de detección para T21 superior al 99% y una tasa de falsos positivos inferior al 0,1%, superando los resultados del CCPT(24). También se ha validado su uso para T18 y T13.

Aunque se reconoce que existen otras anomalías genéticas con gran impacto clínico, como los síndromes de microdeleción, cuya prevalencia combinada puede alcanzar el 1-2% de los fetos(78), la evidencia sobre la eficacia del TPNI para otras cromosomopatías, como las aneuploidías sexuales o las microdeleciones, es aún insuficiente en la actualidad. Pese a contar con capacidad diagnóstica para detectarlos mediante pruebas moleculares, aún no se dispone de métodos de cribado poblacional efectivos que permitan

seleccionar a los fetos en riesgo. Por este motivo, la búsqueda activa de estas alteraciones sólo se recomienda en presencia de hallazgos ecográficos sospechosos.

En este contexto, el reto actual consiste en integrar el TPNI de manera progresiva y racional, maximizando su valor diagnóstico sin prescindir de los beneficios del CCPT ni comprometer la sostenibilidad del sistema. No obstante, ya empiezan a ver justificación y algunos países europeos ya lo realizan, en cuanto a la conveniencia de evolucionar hacia un modelo de cribado universal de primera línea basado en el TPNI, especialmente en contextos donde su accesibilidad, coste y logística lo permitan. Esta estrategia no solo mejora los indicadores de salud prenatal, sino que reduce el número de procedimientos invasivos innecesarios, disminuye la ansiedad materna y aumenta la equidad al ofrecer una alternativa diagnóstica de alta precisión desde etapas tempranas de la gestación.

A continuación, se presentan las principales recomendaciones para su implementación clínica, incluyendo consideraciones técnicas, poblaciones candidatas y modelos organizativos.

7.6.10.6.2. Consideraciones generales

7.6.10.6.2.1. Evolución de las recomendaciones de sociedades científicas:

La evolución en las recomendaciones clínicas sobre el uso del TPNI refleja el creciente consenso científico acerca de su utilidad diagnóstica en el cribado prenatal.

En el caso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) con *"La evolución de las recomendaciones de la SEGO ha reflejado el progresivo reconocimiento del TPNI, desde su no inclusión en 2013, hasta su aceptación como herramienta válida en escenarios de riesgo intermedio en 2017 y su consolidación práctica en 2020, con recomendaciones específicas a través del Decálogo del ADN-Ic."* (89,90).

A esta progresiva consolidación del TPNI en la práctica clínica nacional, se suma la reciente publicación de la Guía de recomendaciones para la implementación del TPNI en España, elaborada conjuntamente por la Asociación

Española de Diagnóstico Prenatal (AEDP) y la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) en 2025. Esta guía actualiza y amplía las directrices existentes, estableciendo un marco técnico y organizativo para su correcta aplicación en diferentes contextos clínicos y poblacionales(52).

7.6.10.6.2.2. Gestaciones elegibles

Existe evidencia científica sólida que avala la eficacia del TPNI basado en el análisis de ADN libre circulante (ADN-lc) como herramienta de cribado para las trisomías fetales más frecuentes (T21, T18 y T13) en gestaciones únicas (24). En los últimos años, diversos estudios han ampliado su evaluación a embarazos gemelares, con resultados prometedores, siempre que no se empleen tecnologías basadas en polimorfismos de nucleótido único (SNPs), dado que estas presentan limitaciones técnicas en embarazos múltiples.

Aunque la experiencia acumulada en gestaciones múltiples sigue siendo limitada, la evidencia disponible permite considerar el TPNI como una opción razonable también en este grupo, siempre que se proporcione un adecuado asesoramiento genético previo, informando a los progenitores sobre las limitaciones en la interpretación de los resultados (24).

Por el contrario, no se recomienda la realización del TPNI en casos de gemelo evanescente (vanishing twin), dado que la persistencia de ADN fetal del embrión no viable puede interferir en el análisis e inducir resultados erróneos. De igual modo, no está indicado en embarazos múltiples de orden mayor a dos (trillizos o más), debido a la ausencia de estudios de validación clínica robustos en estos escenarios.

7.6.10.6.2.3. Edad gestacional

El TPNI basado en ADN libre circulante (ADN-lc) puede realizarse de forma fiable a partir de la semana 10 de gestación, momento en el que, en la mayoría de los casos, se alcanza una fracción fetal suficiente para garantizar una correcta interpretación de los resultados(51,91). Su realización antes de esta semana no se recomienda, ya que una fracción fetal baja incrementa de forma significativa la probabilidad de obtener un resultado no concluyente(63).

Desde el punto de vista técnico, no existe un límite superior establecido para la edad gestacional en la que puede realizarse el TPNI. No obstante, su utilidad clínica puede verse reducida en fases gestacionales avanzadas, particularmente cuando ya se dispone de datos ecográficos detallados o el motivo del cribado es detectar condiciones cuyo diagnóstico precoz condiciona la toma de decisiones reproductivas. En este contexto, el TPNI debe valorarse de forma individualizada, considerando siempre la edad gestacional, la indicación clínica y la información disponible en cada caso.

7.6.10.6.2.4. Transporte de muestras e intervalo hasta obtener resultados

En sus etapas iniciales, el análisis de ADN libre circulante (ADN-lc) estaba centralizado en un número muy reducido de laboratorios especializados, ubicados principalmente en Estados Unidos y China. Esta centralización suponía una limitación importante en términos de accesibilidad, logística y tiempos de respuesta. Sin embargo, el desarrollo tecnológico de la última década ha favorecido una progresiva regionalización del análisis, permitiendo su implantación en centros europeos y nacionales, mediante transferencia tecnológica o la adopción de plataformas propias

Como resultado, los intervalos para la obtención de resultados se han reducido de forma significativa, pasando de los 10–14 días habituales en los primeros años, a plazos inferiores a una semana en la actualidad(66,92,93). Esta mejora en la eficiencia representa una ventaja clínica sustancial, especialmente cuando el TPNI se indica tras un cribado combinado con riesgo intermedio o en presencia de hallazgos ecográficos sugestivos, ya que permite acortar el tiempo entre el hallazgo y la decisión clínica, optimizando así el manejo diagnóstico y terapéutico del embarazo.

7.6.10.6.3. Modelos de implementación del test de ADN-lc

La ecografía del primer trimestre aporta información clínica de gran relevancia que va más allá del cribado de aneuploidías. Permite evaluar de forma precoz el desarrollo anatómico fetal, establecer con precisión la edad gestacional, determinar el número de fetos y realizar cribado de complicaciones

como la preeclampsia. Por este motivo, las principales sociedades científicas coinciden en que esta exploración debe mantenerse como componente esencial del control prenatal, independientemente de la estrategia genética empleada(94). Partiendo de esta premisa, se han propuesto dos modelos fundamentales para la integración del test de ADN libre circulante (ADN-lc) dentro del cribado del primer trimestre: cribado universal o cribado contingente.

Ambas estrategias presentan ventajas y limitaciones que deben ser valoradas en función de los objetivos clínicos, la estructura organizativa y los recursos disponibles del sistema sanitario. En los siguientes apartados se describen con detalle las características de cada modelo.

7.6.10.6.3.1. Cribado universal

Dado que el test de ADN libre circulante (ADN-lc) ha demostrado ser el método de cribado con mayor rendimiento para la detección de T21, su aplicación universal a todas las gestantes representa una estrategia potencialmente óptima. Bajo este modelo, se lograría identificar más del 99% de los fetos con T21 y más del 97% de los afectados por T18 y T13, reduciendo la tasa global de procedimientos invasivos a cifras cercanas al 1%(24).

Esta estrategia puede implementarse mediante dos modalidades organizativas:

7.6.10.6.3.1.1. Test de ADN-lc en semana 10 seguido de ecografía entre semanas 11 y 13+6.

La principal ventaja de este enfoque radica en que, si la extracción sanguínea se realiza en torno a la semana 10, los resultados del test estarán disponibles para su interpretación conjunta con los hallazgos ecográficos. Esta sincronización permite una toma de decisiones más ágil y eficaz, especialmente en gestantes con riesgo intermedio. Además, en caso de resultado no concluyente, se podría aplicar un cribado combinado de rescate (CCPT), evitando así la pérdida de oportunidad diagnóstica(51,91).

No obstante, este modelo presenta limitaciones. Por un lado, existe el riesgo de realizar pruebas innecesarias en gestaciones que cesan espontáneamente entre la toma de muestra y la ecografía. Por otro, la identificación de malformaciones estructurales mayores durante la ecografía

podría modificar la indicación hacia estudios genéticos de mayor resolución mediante técnicas invasivas.

7.6.10.6.3.1.2. Ecografía entre semanas 11-13 seguida del test de ADN-Ic.

Este segundo enfoque pretende mitigar las limitaciones del modelo anterior, permitiendo confirmar previamente la viabilidad embrionaria y descartar malformaciones estructurales significativas antes de realizar el test de ADN-Ic. Su principal desventaja radica en que, si la ecografía se realiza en una etapa avanzada del primer trimestre (por ejemplo, en la semana 13), podría no quedar margen suficiente para aplicar un CCPT de rescate en caso de resultado no válido. No obstante, la continua reducción en los tiempos de respuesta del test podría minimizar este inconveniente en un futuro próximo.

Ambas estrategias deben ser evaluadas en función del contexto sanitario, la capacidad logística del laboratorio y los recursos disponibles, con el objetivo de avanzar hacia un modelo de cribado prenatal más preciso, accesible y equitativo.

7.6.10.6.3.2. Cribado contingente en base a los resultados del CCPT

Dado que el coste del test de ADN libre circulante (ADN-Ic) sigue siendo elevado para su implementación como cribado universal dentro de los sistemas sanitarios públicos, una estrategia más sostenible y ampliamente adoptada en Europa es el cribado contingente. Bajo este modelo, el TPNI se ofrece únicamente a un subgrupo de gestantes seleccionadas en función del riesgo estimado por el CCPT y los hallazgos ecográficos asociados.

En la actualidad, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), en colaboración con la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal (AEDP), recomienda una clasificación en tres niveles de riesgo según el resultado del CCPT(90):

- **Riesgo alto ($\geq 1:50$):** se recomienda directamente la realización de una prueba invasiva.
- **Riesgo intermedio ($1:51 - 1:250$):** se indica la realización de un test de ADN-Ic.

- **Riesgo bajo ($<1:250$):** no se recomienda realizar más pruebas (estrategia de “STOP”).

Este enfoque permite una adecuada estratificación del riesgo, optimiza el uso de los recursos disponibles y minimiza el número de procedimientos invasivos. Tal como se detalla en la Tabla I, los valores umbral utilizados modifican significativamente la proporción de gestantes derivadas a TPNI, la tasa de detección (TD) para T21, T18 y T13, así como la tasa global de procedimientos invasivos (PI).

No obstante, la reciente Guía 2025 desarrollada por la AEDP y la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) propone una actualización de los puntos de corte, con una clasificación más sensible y adaptada a la evolución del rendimiento del test:

- **Riesgo alto ($>1/10$):** se aconseja la realización directa de una técnica invasiva o un test genético diagnóstico.
- **Riesgo intermedio (entre $1/10$ y $1/500$):** se propone la realización del test de ADN-Ic.
- **Riesgo bajo ($<1/500$):** no se recomienda continuar con nuevas pruebas.

Esta nueva estratificación, aún no incorporada formalmente a las guías SEGO, podría suponer una mejora en la precisión del cribado y en la selección de gestantes para pruebas adicionales. Su incorporación progresiva refleja el avance hacia un modelo más afinado de cribado prenatal, en línea con las estrategias adoptadas por países con programas de salud pública consolidados.

La **Figura 1** muestra el algoritmo propuesto actualmente por la SEGO, que contempla también otras variables relevantes, como la presencia de TN aumentada ($\geq 3,5$ mm), hallazgos ecográficos mayores o riesgo de T13/T18, en cuyo caso se sugiere una QF-PCR inicial y, si procede, estudio genómico mediante arrays. El uso del test de ADN-Ic se reserva en este marco para las pacientes en zona de riesgo intermedio, asegurando un equilibrio entre eficacia diagnóstica, coste-efectividad y respeto a la autonomía de la gestante

Tabla I. Porcentaje de población a la que se le ofrece test de ADN-Ic, tasa de detección y de pruebas invasivas al realizar cribado contingente tras el cribado combinado, teniendo en cuenta las tasas de detección de ambos cribados y la tasa de no resultado del test de ADN-Ic				
Punto de corte (1 en x)	Cribado mediante TN, FCF, PAPP-A y B-hCG			
	ADN-Ic	TD T21	TD T18/13	PI
100	2,6	86,7	88,9	0,52%
200	4,3%	90,1%	91,4%	0,54%
300	5,8%	91,5%	92,6%	0,56%
400	7,1%	92,5%	93,2%	0,56%
500	8,3%	93,2%	93,8%	0,57%
1.000	13,4%	95,6%	95,1%	0,61%

TN: Translucencia nucal; FCF: Frecuencia cardíaca fetal; PAPP-A: Proteína plasmática placentaria; B-hCG: Fracción B libre de la gonadotropina coriónica humana; ADN-Ic: ADN libre circulante; TD: Tasa de detección; T: Trisomía; PI: Pruebas invasivas.

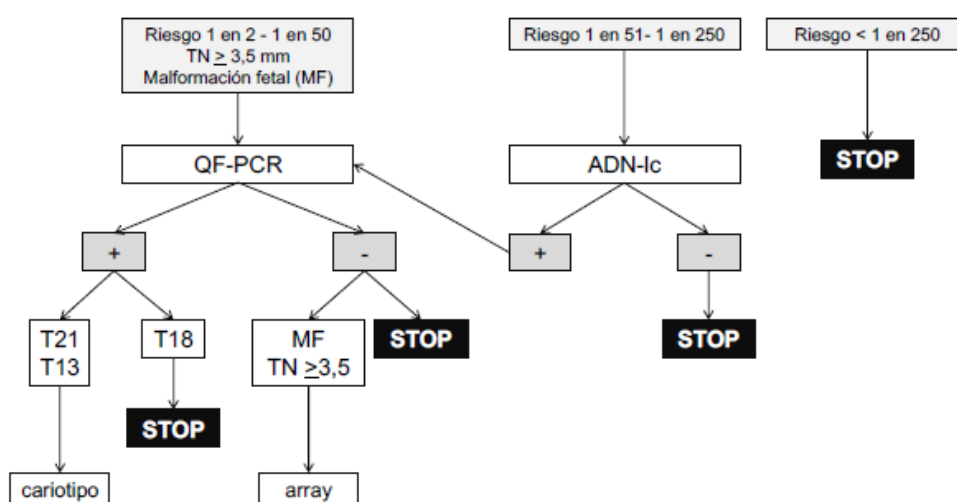


Figura 1. Algoritmo de actuación propuesto por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia para el cribado contingente de aneuploidías en 2017. TN: Translucencia nucal; MF: Malformación fetal; QF-PCR: Quantitative fluorescence-polymerase chain reaction; ADN-Ic: ADN libre circulante; T: Trisomía.

7.6.10.7. Interpretación de los resultados

La correcta interpretación de los resultados del TPNI es esencial para garantizar una adecuada toma de decisiones clínicas. A diferencia de las pruebas diagnósticas, el TPNI es una herramienta de cribado, por lo que sus resultados deben analizarse en función del contexto clínico, el riesgo pretest, los hallazgos ecográficos y las limitaciones inherentes a la técnica. En este apartado se abordan las implicaciones de los resultados positivos y negativos, así como los escenarios en los que se requiere confirmación mediante pruebas invasivas

7.6.10.7.1. Implicaciones de un resultado positivo

Un resultado positivo o de alto riesgo en el TPNI basado en ADN libre circulante (ADN-lc) no debe considerarse diagnóstico. Esto se debe a que el ADN-lc analizado tiene origen placentario (trofoblástico) y no fetal directo, lo que conlleva la posibilidad de discrepancias genéticas entre placenta y feto. En consecuencia, todo resultado positivo debe ser confirmado mediante una técnica invasiva que permita el análisis del cariotipo fetal.

Aunque el TPNI ofrece una sensibilidad superior al 99% para la detección de T21 y una tasa de falsos positivos inferior al 0,1%, el carácter no diagnóstico de la prueba permanece, incluso con mejoras tecnológicas. Esta circunstancia ha generado debate sobre cuál debe ser la técnica confirmatoria más adecuada en caso de resultado positivo.(95).

Dado que el TPNI puede realizarse desde la semana 10 de gestación, y que la AC está indicada a partir de la semana 15–16, la BVC representa una alternativa precoz para la confirmación diagnóstica. Sin embargo, en la BC existe el riesgo de detectar un mosaicismo confinado a la placenta (MCP), que podría no reflejar la verdadera dotación cromosómica del feto.

Para analizar esta cuestión, un metaanálisis reciente que evaluó más de 2.000 biopsias coriales, demostró que el 97% de los casos ofrecen resultados concluyentes con cultivo de mesénquima, y solo un 3% precisan una AC posterior para descartar MCP(96,97). Esta posibilidad es especialmente relevante en casos de T13 y monosomía X, en los que la tasa de MCP es mayor. Por tanto, en estos contextos, y ante una ecografía fetal sin hallazgos ecográficos patológicos, puede recomendarse la AC como técnica confirmatoria de elección.

7.6.10.7.2. Implicaciones de un resultado negativo

Un resultado negativo o de bajo riesgo en el test de ADN libre circulante (ADN-lc) implica una probabilidad muy baja de que el feto esté afectado por alguna de las trisomías analizadas, particularmente la T21, T18 y T13. Aunque no excluye completamente la posibilidad de anomalía cromosómica, reduce significativamente el riesgo, reforzando el valor clínico del TPNI como herramienta de cribado de alta fiabilidad.

El riesgo ajustado para cada paciente se calcula multiplicando el riesgo a priori (basado en la edad materna, marcadores bioquímicos y ecográficos, entre otros) por la razón de verosimilitud negativa (negative likelihood ratio) del test, determinada según su tasa de detección (TD) y falsos negativos. Para las trisomías 21, 18 y 13, se estima que el riesgo se reduce en 333, 47 y 100 veces, respectivamente(24).

Por ejemplo, una gestante con un riesgo pretest para T21 de 1:100 según el CCPT, obtendría un riesgo ajustado de aproximadamente 1:33.300 tras un TPNI negativo. En el caso de un riesgo previo de 1:2 para T18, el resultado negativo reduciría la probabilidad a 1:94.

Es fundamental considerar también la fracción fetal al interpretar un resultado negativo. Una fracción insuficiente puede comprometer la fiabilidad del test, especialmente en gestantes con riesgo pretest elevado. Sin embargo, la forma en que cada laboratorio incorpora este parámetro en el cálculo del riesgo varía en función de la metodología utilizada. Por este motivo, se recomienda que todo informe clínico incluya explícitamente el valor de la fracción fetal junto con el resultado del test, permitiendo una interpretación más precisa y segura.

7.6.10.7.3. Implicaciones de un resultado No Concluyente

Un resultado no concluyente en el test de ADN libre circulante (ADN-lc), también denominado "fallo del test", suele deberse fundamentalmente a una fracción fetal insuficiente. Este fenómeno se asocia con mayor frecuencia a factores maternos como la obesidad o una masa placentaria reducida(67,68). Asimismo, en las trisomías 18 (T18) y 13 (T13), pero no en la T21, se ha observado una tendencia a presentar fracciones fetales más bajas, lo que explica su mayor tasa de resultados no informativos(68).

Desde el punto de vista clínico, las gestaciones con resultados no concluyentes no deben considerarse neutras, sino potencialmente de mayor riesgo para T18 y T13. La estrategia de manejo dependerá del contexto clínico y del motivo inicial por el cual se solicitó el test.

Si el TPNI fue indicado tras un CCPT con resultado de bajo riesgo y sin hallazgos ecográficos sugestivos, se puede considerar la repetición del test, informando a la paciente que existe más de un 60% de probabilidad de obtener un resultado válido en el segundo intento. No obstante, algunas gestantes,

debido a la ansiedad derivada del proceso, pueden optar por no repetir el análisis y, en su lugar, realizar una ecografía detallada dirigida a descartar signos sugestivos de T18 y T13. En caso de que esta ecografía muestre hallazgos sospechosos, se deberá ofrecer una técnica invasiva para confirmación diagnóstica.

En aquellas situaciones en las que el cribado previo ya había arrojado un riesgo alto, pero la ecografía estructural resultó normal, las opciones son diversas: algunas pacientes optarán por repetir el TPNI, mientras que otras preferirán avanzar directamente hacia una prueba invasiva, priorizando la certeza diagnóstica.

En todos los casos, la decisión debe ser compartida, informada y basada en el contexto clínico individual, considerando los factores de riesgo, las preferencias de la paciente y los recursos disponibles (68).

7.6.10.8. Situaciones especiales

7.6.10.8.1. Gestación múltiple

Aunque el TPNI basado en ADN libre circulante (ADN-lc) puede aplicarse en gestaciones gemelares, su uso en gestaciones múltiples de orden superior no es recomendable debido a la complejidad técnica y la falta de validación clínica. El principal desafío en gestaciones con más de un feto radica en la contribución desigual de cada uno al conjunto de ADN-lc presente en el plasma materno.

En embarazos gemelares dicoriales con discordancia cromosómica (por ejemplo, un feto afecto por trisomía y otro euploide) o, de forma excepcional, en monocoriales con mosaico, es posible que el feto afecto aporte menos del 4% del total de ADN-lc. Esta fracción puede quedar enmascarada si el co-gemelo sano representa la mayor parte del ADN fetal detectable, superando globalmente el umbral de calidad técnica sin garantizar la detección de la alteración en el gemelo afectado.

Esta situación conlleva un riesgo elevado de falsos negativos, ya que las plataformas actuales tienen una capacidad limitada para detectar anomalías cuando la fracción individual del feto afectado es muy baja (véase capítulo 3.3). Para minimizar este riesgo, algunos laboratorios han adoptado estrategias como aumentar el umbral mínimo de fracción fetal total (de 4% a 6–8%) o calcular la

fracción fetal individual de cada gemelo, emitiendo resultados únicamente cuando ambos alcanzan un mínimo establecido ($\geq 4\%$)(24,98–101).

El problema se agrava en embarazos con tres o más fetos, donde la diferenciación de fracciones individuales resulta inviable con la tecnología actual. Por ello, el TPNI no se considera adecuado para estas gestaciones.

Una situación adicional de especial consideración es la presencia de un *vanishing twin* o gemelo evanescente. En estos casos, el ADN-Ic del gemelo no viable puede persistir en la circulación materna durante varias semanas tras su desaparición ecográfica. Esta persistencia puede interferir significativamente en la interpretación del test, generando resultados falsamente positivos o no concluyentes, sin que se haya establecido aún un umbral temporal seguro que descarte dicha interferencia(102).

7.6.10.8.2. Malformaciones ecográficas

Existe un amplio consenso entre las principales Sociedades Científicas nacionales e internacionales en cuanto a la conducta a seguir ante la detección de malformaciones fetales mediante ecografía. En estos casos, se recomienda de forma prioritaria la realización de una técnica invasiva de diagnóstico prenatal, como la BVC o la AC, independientemente del resultado de cualquier cribado previo(90,94,103).

Esta indicación se justifica no solo por la elevada prevalencia de aneuploidías clásicas (como las trisomías 21, 18 y 13) en fetos con anomalías estructurales, sino también por la posibilidad de que dichas malformaciones sean expresión fenotípica de alteraciones genéticas que quedan fuera del alcance del TPNI. Esto incluye tanto reordenamientos cromosómicos estructurales como variantes de número de copias (CNVs) submicroscópicas, que requieren técnicas moleculares como arrays CGH o secuenciación masiva para su detección.

En consecuencia, el TPNI no debe ser considerado una herramienta de elección en presencia de malformaciones ecográficas. Si bien puede aportar información complementaria en ciertos contextos, su uso como alternativa a la prueba invasiva está desaconsejado por el riesgo de pasar por alto anomalías clínicamente relevantes no detectables mediante análisis de ADN-Ic.

7.6.10.8.3. Resultados discordantes entre el feto y el test de ADN-Ic

Los resultados discordantes entre el TPNI basado en ADN libre circulante (ADN-Ic) y el diagnóstico fetal final representan una de las principales limitaciones clínicas de esta tecnología. Se estima que en aproximadamente dos tercios de los casos (67%) en los que se produce un resultado falso positivo o falso negativo no es posible identificar una causa técnica o biológica evidente que justifique la discrepancia(104).

Entre los mecanismos identificados que pueden explicar estas discordancias, los más frecuentes son los mosaicismos confinados a la placenta (MCP), en los que la anomalía cromosómica está presente en el trofoblasto, pero no en el embrión. Otras causas descritas incluyen anomalías cromosómicas maternas (a menudo no diagnosticadas previamente), la persistencia de ADN fetal tras un gemelo evanescente, y en raras ocasiones, la presencia de un verdadero mosaicismo fetal o incluso procesos neoplásicos maternos que alteran el perfil genómico plasmático.

Ante un resultado discordante, se recomienda un seguimiento exhaustivo del caso, que debe incluir, siempre que sea posible, el análisis citogenético del tejido placentario tras el parto, con el fin de confirmar o descartar un MCP. Asimismo, es esencial comunicar formalmente cualquier discordancia detectada a los laboratorios responsables del test, ya que esta retroalimentación permite mejorar la calibración de los algoritmos bioinformáticos, identificar patrones recurrentes y, en última instancia, avanzar en la precisión diagnóstica de esta herramienta.

7.6.10.9. Factores maternos que afectan a la fracción fetal y la interpretación del TPNI

Existen diversas condiciones maternas que pueden influir de forma significativa en la fracción fetal del ADN libre circulante (cfDNA), comprometiendo la eficacia del TPNI e incluso generando resultados no concluyentes o falsamente positivos o negativos. Algunos de estos factores han sido identificados como causas potenciales de variabilidad en la tasa de test sin

resultado, siendo fundamental tenerlos en cuenta tanto en la interpretación como en la selección de esta herramienta de cribado en determinadas pacientes.

Uno de los factores destacados en la literatura es el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), como la enoxaparina. Diversos estudios han observado que las gestantes en tratamiento anticoagulante con HBPM pueden presentar una reducción significativa en la fracción fetal. El mecanismo propuesto se basa en un incremento de la liberación de ADN libre materno, inducido por el efecto farmacológico de la heparina sobre la apoptosis celular, lo que diluye el componente fetal en el plasma materno y disminuye la sensibilidad del test(105). . Aunque el impacto clínico de este hallazgo aún requiere validación en estudios de mayor tamaño, se recomienda precaución en la interpretación de resultados de TPNI en pacientes que reciben este tipo de tratamiento.

Otra condición para considerar es la presencia de miomas uterinos, también conocidos como fibromas. Estas masas benignas, frecuentes en mujeres en edad reproductiva, pueden comportarse como fuentes adicionales de ADN libre materno, generando un efecto dilucional similar al de las HBPM. Factores como el volumen tumoral, la vascularización o la necrosis interna podrían contribuir a una mayor liberación de ADN de origen no fetal, afectando la precisión de la prueba. Aunque los datos disponibles son limitados y basados en observaciones preliminares, su consideración clínica resulta relevante en mujeres con miomatosis uterina significativa(105).

Finalmente, se han descrito casos en los que el TPNI ha arrojado resultados falsamente positivos que, tras una investigación más profunda, se relacionaron con neoplasias maternas previamente no diagnosticadas, incluyendo linfomas, leucemias y carcinomas sólidos. Estos procesos oncológicos pueden liberar ADN tumoral al torrente sanguíneo, alterando el perfil genómico detectado y simulando desequilibrios cromosómicos compatibles con aneuploidías fetales (105) Ante discordancias persistentes entre los resultados del TPNI y los hallazgos ecográficos o invasivos, debe considerarse, aunque infrecuente, la posibilidad de una patología oncológica materna subyacente.

En conjunto, estos hallazgos refuerzan la necesidad de una interpretación individualizada del TPNI, basada no solo en el resultado bruto del test, sino

también en los antecedentes clínicos maternos y en la evaluación de factores de confusión potenciales. En este sentido, la inclusión sistemática de la fracción fetal en el informe clínico es esencial para una correcta valoración y para guiar adecuadamente la toma de decisiones, tanto en casos con resultado concluyente como en aquellos en los que no se ha podido emitir un informe definitivo.

7.6.10.10. Implementación del TPNI como cribado universal: viabilidad y coste-efectividad

En los últimos años se ha intensificado el debate sobre la posibilidad de implantar el TPNI basado en el análisis de ADN libre circulante (ADN-Ic) como estrategia universal de cribado de aneuploidías en la población gestante general. Frente a los métodos tradicionales, como el CCPT, el TPNI ha demostrado una tasa de detección (TD) superior al 99% para T21 y una tasa de falsos positivos (TFP) inferior al 0,1%, lo que lo posiciona como la herramienta de cribado más eficaz disponible en la actualidad(24)

Sin embargo, su implementación universal aún presenta desafíos éticos, logísticos y económicos. Las guías clínicas actuales, como las de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), desaconsejan por el momento su uso como prueba de cribado de primera línea, recomendando su aplicación dentro de un modelo de cribado contingente. Entre los argumentos esgrimidos se incluyen: (1) el elevado coste del test, que puede comprometer la sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos; (2) la necesidad de evitar su uso en gestaciones con hallazgos ecográficos mayores o alta sospecha de anomalía genética, donde está indicado un estudio genómico completo mediante técnica invasiva; y (3) la conveniencia de mantener el cribado combinado por su valor diagnóstico complementario(90)

En la Tabla 5 se resumen las recomendaciones actuales desde el 2020 para la implementación y uso del TPNI basado en el análisis de ADN libre circulante (ADN-Ic).

Tabla 5. Decálogo SEGO Implementación TPNI. 2020

Decálogo SEGO Implementación TPNI.	
1	El test de ADN-Ic es una prueba de cribado, no diagnóstica.
2	Debe ofrecerse tras información adecuada y consentimiento informado.
3	Está indicado en gestaciones únicas a partir de la semana 10.
4	No debe sustituir a la ecografía del primer trimestre.
5	No indicada en gestaciones múltiples >2 fetos No indicada con gemelo evanescente.
6	Un resultado positivo debe confirmarse con prueba invasiva.
7	Resultado negativo reduce el riesgo, pero no lo elimina.
8	Las principales causas de fallo del test son baja fracción fetal y obesidad
9	Las aneuploidías sexuales y microdeleciones tienen menor precisión.
10	No recomendado como primera línea en población general actualmente.

No obstante, varios países han puesto en marcha programas piloto o estrategias nacionales que integran el TPNI como herramienta financiada públicamente, bien sea como cribado universal o en modelos mixtos. Países como Bélgica, Países Bajos, Dinamarca y algunas regiones de Canadá han demostrado que la implantación del TPNI a gran escala puede reducir hasta en un 92% el número de pruebas invasivas innecesarias, disminuir las tasas de ansiedad materna asociadas a resultados falsos positivos, y mejorar la equidad en el acceso a técnicas avanzadas de cribado(106)

En el caso de Bélgica, por ejemplo, la cobertura universal del TPNI ha reducido de manera significativa la proporción de AC y biopsias coriales realizadas por falsos positivos del CCPT, al tiempo que ha mantenido tasas de detección elevadas y ha optimizado los recursos sanitarios mediante una planificación nacional basada en financiación pública, protocolos estandarizados y asesoramiento genético obligatorio previo al test (106)

Este tipo de experiencias pone de manifiesto que el TPNI puede integrarse de forma segura y eficiente como herramienta de cribado de primera línea, siempre que su implementación se base en una estrategia bien definida, acompañada de formación específica para los profesionales, circuitos clínicos adecuados, y garantía de equidad en el acceso. La reciente guía conjunta de la

Asociación Española de Diagnóstico Prenatal (AEDP) y la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) respalda esta visión, proponiendo un esquema de estratificación por riesgo más amplio que el actual (riesgo alto $>1/10$; riesgo intermedio $1/10-1/500$; riesgo bajo $<1/500$), y reconoce el papel emergente del TPNI como posible cribado universal en un futuro cercano(52).

Además, diversos estudios coste-efectividad han concluido que el TPNI puede resultar económicamente viable en la población general si se combinan factores como la disminución de pruebas invasivas, la reducción de complicaciones derivadas de procedimientos diagnósticos innecesarios, y la optimización de los recursos mediante plataformas automatizadas de análisis bioinformático. Un metaanálisis reciente indica que, aunque el coste inicial del TPNI sea más elevado que el CCPT, su rendimiento diagnóstico superior y su menor carga asistencial pueden equilibrar el gasto total del programa de cribado.

En este contexto, el reto para los sistemas sanitarios (incluido el español) consiste en trazar una hoja de ruta progresiva hacia la incorporación del TPNI como cribado universal, garantizando al mismo tiempo la sostenibilidad, la equidad y la calidad asistencial. Esta transición deberá basarse en tres pilares fundamentales: evidencia científica sólida, criterios ético-clínicos claros y compromiso institucional con la mejora continua de los programas de salud reproductiva.

7.7. Impacto ético y toma de decisiones:

El diagnóstico prenatal invasivo no es únicamente una herramienta médica de alta precisión, sino también un proceso profundamente vinculado a aspectos éticos, emocionales y sociales. El acceso a información genética y estructural del feto durante etapas tempranas de la gestación permite a las familias tomar decisiones informadas, pero no exentas de complejidad y dilemas éticos.

Cuando los resultados diagnósticos confirman una anomalía genética o una condición incompatible con la vida o gravemente discapacitante, las gestantes y sus parejas se enfrentan a una encrucijada. Las decisiones pueden incluir continuar con el embarazo afrontando dicha condición, optar por una interrupción voluntaria del embarazo (IVE), o preparar cuidados paliativos perinatales en contextos de diagnósticos de patología limitante de la vida. En este escenario, el equipo médico tiene un papel no solo técnico, sino también de acompañamiento, proporcionando información clara, no directiva y emocionalmente sensible.

Además, el desarrollo de tecnologías como la secuenciación masiva o los microarrays ha incrementado la detección de variantes de significado incierto o alteraciones genéticas cuya expresividad clínica puede ser variable, lo que genera mayor incertidumbre y demanda un asesoramiento genético ético y bien fundamentado.

Por ello, el diagnóstico prenatal implica siempre un ejercicio de autonomía reproductiva por parte de las familias, que debe apoyarse en la beneficencia, la no maleficencia y el respeto a la dignidad humana. Este componente ético se convierte en un punto central del proceso y debe integrarse de forma transversal en todo el circuito asistencial.

De este modo, las técnicas invasivas no solo suponen una intervención médica, sino que también son un punto de inflexión en el recorrido emocional y vital de las personas gestantes. Esta dimensión ética anticipa muchas de las reflexiones que serán abordadas en el capítulo de discusión, donde se analizará

la evolución del uso de estas técnicas a la luz de sus implicaciones clínicas, sociales y humanas.

7.8. Conclusión

Las técnicas invasivas en el diagnóstico prenatal (AC, BVC y CC) han sido, y continúan siendo, un pilar fundamental en la medicina fetal. Su evolución ha ido de la mano del desarrollo tecnológico, de una mejor comprensión de las bases genéticas de las enfermedades congénitas y de un creciente compromiso con una medicina más segura, eficaz y personalizada. Aunque su uso ha experimentado una reducción progresiva en términos de volumen, especialmente tras la aparición del TPNI, su valor diagnóstico sigue siendo insustituible en múltiples contextos clínicos.

Desde su introducción en la práctica clínica, estas técnicas han ofrecido la posibilidad de acceder de manera directa al material fetal necesario para realizar análisis genéticos de alta precisión. Su implementación ha permitido diagnosticar alteraciones cromosómicas y enfermedades monogénicas con certeza, facilitando el asesoramiento genético, la toma de decisiones reproductivas informadas y el establecimiento de estrategias terapéuticas prenatales o postnatales. El perfeccionamiento de su metodología, así como la experiencia acumulada de los profesionales que las realizan, ha permitido reducir su tasa de complicaciones a niveles mínimos, haciendo de ellas procedimientos seguros en manos expertas.

La irrupción del TPNI ha marcado un antes y un después en el abordaje del cribado prenatal. Basado en el análisis del ADN fetal libre circulante en sangre materna, ha demostrado tasas de detección superiores al 99% para la T21, con una tasa de falsos positivos inferior al 0,1%. Esta eficacia ha provocado que se plantee su implementación como prueba de primera línea en algunos países, aunque su aplicación universal sigue siendo objeto de debate por cuestiones de coste-efectividad, accesibilidad y equidad sanitaria. En este contexto, las técnicas invasivas han quedado posicionadas como pruebas de confirmación indispensables ante resultados de alto riesgo, especialmente cuando se requiere una caracterización genética más exhaustiva que la ofrecida por los paneles limitados del TPNI.

Además, las técnicas invasivas conservan un papel prioritario en escenarios complejos: cuando existen hallazgos ecográficos sugestivos de malformaciones, sospechas de mosaicismos, microdeleciones o duplicaciones estructurales, anomalías raras no incluidas en los algoritmos del TPNI, o cuando es necesario conservar material genético para análisis moleculares complejos, secuenciación del exoma fetal o estudios de enfermedades monogénicas familiares. De hecho, con la generalización de técnicas de alta resolución como los arrays de CGH o la secuenciación masiva, la capacidad diagnóstica de las técnicas invasivas se ha potenciado aún más, permitiendo detectar variantes genéticas submicroscópicas y patogenicidades previamente inalcanzables.

La medicina fetal moderna camina hacia una integración racional de métodos. El reto no es la sustitución de unas técnicas por otras, sino su correcta complementariedad. En este sentido, el paradigma actual se orienta hacia un enfoque estratificado del riesgo: cribado mediante test combinado y/o TPNI, ecografía estructural detallada, y confirmación con técnicas invasivas cuando la sospecha es elevada o el resultado requiere verificación. Este modelo permite maximizar la seguridad del proceso, minimizar el número de pruebas innecesarias y ofrecer un diagnóstico de precisión con información clínicamente relevante.

En conclusión, la historia de las técnicas invasivas en el diagnóstico prenatal no es solo una historia de innovación técnica, sino también de adaptación constante a las necesidades clínicas emergentes, de compromiso con una medicina respetuosa con la autonomía materna y de evolución hacia un enfoque cada vez más individualizado. A pesar del avance imparable de los métodos no invasivos, las técnicas invasivas siguen ocupando un lugar central en la medicina fetal actual, y lo seguirán haciendo mientras sean necesarias herramientas con capacidad confirmatoria y resolutoria. Su uso, lejos de decaer, se redefine en el contexto de una medicina genómica de alta precisión, en la que el objetivo último es mejorar los resultados perinatales, garantizar decisiones informadas y, en definitiva, humanizar el cuidado de la gestación desde el conocimiento profundo de cada caso.

7.9. Visión Futura del Diagnóstico Prenatal

La evolución del diagnóstico prenatal en las últimas décadas ha estado marcada por el avance de las técnicas moleculares y la integración progresiva de nuevas tecnologías no invasivas. En este contexto, tres líneas emergentes apuntan a redefinir por completo el paradigma del cribado prenatal: la aplicación de inteligencia artificial (IA), la universalización del TPNI y la secuenciación genómica fetal completa.

7.9.1. Inteligencia artificial en medicina materno-fetal

La IA ha comenzado a jugar un papel esencial en la interpretación de datos clínicos y ecográficos complejos, permitiendo desarrollar algoritmos predictivos más precisos que ayudan en la detección de complicaciones como preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino o malformaciones estructurales fetales. Su aplicación en el análisis automatizado de imágenes ecográficas y en la interpretación de grandes bases de datos genéticos contribuye a una medicina fetal más personalizada y proactiva. Además, su potencial en la optimización de decisiones clínicas y gestión de recursos está ya siendo evaluado en centros de investigación perinatal en España y Latinoamérica.

7.9.2. Universalización del test prenatal no invasivo

El TPNI, basado en el análisis de ADN fetal libre circulante en sangre materna, ha demostrado ser altamente eficaz para el cribado de aneuploidías comunes, especialmente T21, con tasas de detección superiores al 99% y una tasa de falsos positivos menor al 0,1%. Actualmente se emplea principalmente como técnica de segunda línea en gestantes con riesgo intermedio o alto. Sin embargo, estudios recientes han comenzado a demostrar su viabilidad como estrategia universal desde el primer trimestre de gestación. Algunos países como Bélgica, Países Bajos y Hong Kong ya han implementado programas de cribado universal mediante TPNI con resultados coste-efectivos, reduciendo

significativamente la necesidad de técnicas invasivas y sus complicaciones asociadas.

La progresiva reducción de costes y el desarrollo de plataformas regionales para su procesamiento pueden facilitar su integración como método de primera línea también en sistemas sanitarios públicos, como se está planteando en iniciativas piloto en Andalucía y el Reino Unido.

7.9.3. Secuenciación fetal no invasiva completa (WGS)

El análisis genómico completo del feto a partir del ADN libre circulante representa el siguiente hito tecnológico. Mediante secuenciación masiva en paralelo (WGS), ya es posible detectar no solo aneuploidías, sino también microdeleciones, duplicaciones y variantes monogénicas relacionadas con enfermedades raras o síndromes de presentación atípica. Su aplicación, aún limitada al ámbito de investigación y casos seleccionados, plantea importantes implicaciones éticas, legales y psicológicas, dada la cantidad de información obtenida y la dificultad de interpretar variantes de significado incierto.

7.9.4. Identificación de enfermedades genéticas tratables: hacia un cribado con valor terapéutico

La progresiva incorporación de la secuenciación genómica al ámbito prenatal plantea una transformación de fondo en la utilidad clínica del diagnóstico fetal: pasar del cribado de riesgo a la **identificación proactiva de condiciones genéticas tratables**, con potencial terapéutico antes o inmediatamente después del nacimiento.

En esta línea, un reciente estudio liderado por investigadores del Massachusetts General Hospital, la Universidad de Harvard y la Universidad de Duke ha supuesto un hito conceptual y operativo en esta dirección. Recientemente (2025) se ha publicado en *The American Journal of Human Genetics* por Cohen JL et al.(107), un trabajo que propone una **lista curada de 296 trastornos genéticos susceptibles de intervención médica en etapa**

prenatal o neonatal temprana, con el objetivo de dotar al cribado prenatal de un verdadero valor clínico orientado a la acción.

Este listado surge en respuesta a un vacío clínico evidente: a pesar del avance en las tecnologías de secuenciación, no existía hasta ahora una categorización sistemática de las enfermedades genéticas con beneficio comprobado ante una intervención temprana. La lista desarrollada se basa en tres criterios clave de inclusión:

1. Existencia de intervenciones fetales disponibles (por ejemplo, transfusiones intrauterinas, tratamientos intraamnióticos o intervenciones quirúrgicas fetales).
2. Posibilidad de tratamiento neonatal inmediato, especialmente en patologías metabólicas, endocrinas o hematológicas.
3. Evidencia científica de que la intervención precoz mejora de forma significativa el pronóstico vital o funcional del recién nacido.

Dentro del listado se encuentran afecciones tan diversas como:

- Cardiopatías congénitas susceptibles de corrección farmacológica prenatal o neonatal.
- Trastornos gastrointestinales que responden a terapias inmediatas de fluidos o electrolitos.
- Errores innatos del metabolismo que se benefician del inicio temprano de dietas especializadas o fármacos.

La utilidad potencial de este enfoque es amplia. Por un lado, permite que los resultados de las pruebas de secuenciación prenatal (WES o WGS) sean analizados en función de su *valor terapéutico*, priorizando aquellas alteraciones genéticas que sí tienen impacto clínico directo en decisiones perinatales. Por otro, abre la puerta a la **integración selectiva de esta lista en algoritmos de cribado no invasivo**, una vez que la tecnología permita su detección con fiabilidad suficiente.

No obstante, este avance también conlleva importantes **retos éticos y logísticos**. Requiere:

- Consenso profesional sobre qué enfermedades deben incluirse.
- Evaluación constante de la evidencia terapéutica disponible.
- Asesoramiento genético individualizado para no generar sobrecarga de información en las gestantes.
- Coordinación efectiva de equipos multidisciplinares que incluyan genetistas, obstetras, asesores genéticos, pediatras y bioeticistas.

En definitiva, la propuesta de Cohen JL et al. marca un **nuevo horizonte en el diagnóstico prenatal: uno no sólo informativo, sino orientado a la acción clínica precoz**, bajo un enfoque de medicina fetal personalizada. La implementación de esta estrategia, aunque aún incipiente, podría suponer una revolución en la forma en que entendemos y gestionamos el cribado genético prenatal en los próximos años.

7.9.5. Resumen: Hacia la Medicina Fetal de Precisión.

El diagnóstico prenatal se encamina hacia una medicina más predictiva, personalizada y menos invasiva. La IA, el cribado universal con TPNI y la secuenciación genómica completa configuran un horizonte de innovación con potencial para mejorar el asesoramiento genético, la planificación perinatal y la toma de decisiones clínicas. Su integración en la práctica asistencial requerirá no solo aval científico y económico, sino también un enfoque bioético sólido, formación especializada y políticas sanitarias equitativas.

8. METODOLOGÍA

8.1. Diseño del estudio

Este estudio se ha planteado como un análisis retrospectivo observacional, basado en la revisión sistemática de datos clínicos recogidos en la Unidad de Diagnóstico Prenatal del Hospital Materno Infantil del Hospital Regional Universitario de Málaga durante el periodo comprendido entre enero de 1994 y diciembre de 2024. Se han evaluado de forma exhaustiva todas las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal realizadas (AC, BVC y CC), así como los datos clínicos, analíticos y genéticos vinculados a cada procedimiento.

8.2. Emplazamiento

El presente trabajo se llevó a cabo en el **Hospital Materno Infantil de Málaga (HMI)**, centro de referencia en la provincia de Málaga y perteneciente al Hospital Regional Universitario de Málaga. La unidad responsable del programa de diagnóstico prenatal ha recibido distintas denominaciones a lo largo del periodo de estudio (1994–2024), apareciendo en la documentación oficial como Unidad de Diagnóstico Prenatal o, en la actualidad, como Unidad de Medicina Fetal.

Nota sobre denominaciones institucionales: A lo largo de las tres décadas analizadas, el hospital ha recibido diferentes denominaciones oficiales. Desde **1975** fue conocido como *Ciudad Sanitaria Carlos Haya*, y posteriormente como *Hospital Regional Universitario Carlos Haya*. La maternidad se consideró desde su inauguración en **1981** como el *Pabellón Materno Infantil*. En el año **2009**, el complejo hospitalario adoptó la denominación oficial de *Hospital Regional Universitario de Málaga*, integrando en él al *Hospital Materno Infantil de Málaga (HMI)* como centro específico de referencia para la atención obstétrica y pediátrica.

Todas estas denominaciones hacen referencia al mismo complejo hospitalario y a la misma unidad asistencial. En este trabajo se utilizará de forma

unificada la designación **Hospital Materno Infantil de Málaga (HMI)**, junto con **Unidad de Medicina Fetal**, con el fin de garantizar la claridad y la consistencia en la exposición de los resultados.

8.3. Población y Muestra

8.3.1. Población de Estudio:

La población de estudio incluye a todas las embarazadas que recibieron atención en la Unidad de Diagnóstico Prenatal del HMI, actualmente conocida como Unidad de Medicina Fetal, y que se sometieron a técnicas invasivas de diagnóstico prenatal durante el periodo de estudio (1994-2024).

8.3.2. Muestra:

Criterios de inclusión:

- Técnicas invasivas realizadas durante el periodo 1994–2024.
- Información clínica, ecográfica y genética registrable.
- Registro de indicación clínica o resultado analítico.

Muestra: No se aplicaron criterios de exclusión, incluyendo la totalidad de procedimientos realizados, con independencia del resultado. Este enfoque permite un análisis clínico representativo, reforzando tanto la **validez interna** (al minimizar sesgos de selección) como la **validez externa**, al reflejar con fidelidad la práctica asistencial real del centro.

8.4. Variables Analizadas

Se analizaron las siguientes variables:

- Año de realización del procedimiento.
- Tipo de técnica invasiva: AC, BVC transcervical, BVC transabdominal o CC.
- Edad materna al momento de la prueba.
- Indicación clínica para la técnica invasiva (edad materna, cribado bioquímico, hallazgos ecográficos, antecedentes genéticos, etc.).
- Tipo de cribado prenatal previo (edad materna, cribado del segundo trimestre, test combinado del primer trimestre, TPNI).
- Resultados genéticos: positivos, negativos o no concluyentes.

- Tipo de técnica genética utilizada: QF-PCR, cariotipo, array, exoma, Sanger.

También se integraron variables contextuales:

- Número anual de partos en el HMI.
- Número de maternidades activas en la provincia.
- Periodo temporal estructurado en bloques definidos por cambios en el cribado prenatal o la red hospitalaria.

8.5. Recogida de datos

La información fue recopilada a partir de los registros asistenciales del propio centro, incluyendo:

- Historias clínicas electrónicas y en papel.
- Registros informatizados del Servicio de Diagnóstico Prenatal y Medicina Fetal.
- Estadísticas anuales del Servicio Andaluz de Salud (SAS) y del Instituto Nacional de Estadística (INE).
- Tablas de correlación e indicadores diseñados en Microsoft Excel

Se realizó una depuración de duplicados, codificación por categorías y verificación cruzada para asegurar consistencia, trazabilidad y reproducibilidad del análisis.

8.6. Análisis Estadístico:

Se emplearon métodos estadísticos descriptivos (frecuencias absolutas, proporciones, tasas) y comparativos (pruebas de χ^2 , ANOVA, Z para diferencias de proporciones). Para el estudio de correlación entre variables cuantitativas (como el número de partos y de técnicas invasivas), se utilizó el coeficiente de Pearson, además de modelos de regresión lineal simple y múltiple con interacciones.

La rentabilidad diagnóstica se calculó como el porcentaje de procedimientos con resultado positivo sobre el total evaluable (excluyendo no concluyentes), y el número necesario para diagnosticar (NND) como el inverso de la rentabilidad.

Todo el análisis se realizó utilizando Microsoft Excel, JASP v0.18.2 y R v4.3.0. Se consideraron significativos los resultados con $p < 0,05$.

8.7. Formato de escritura y referencias bibliográficas

La redacción de esta tesis se ha realizado siguiendo un formato académico uniforme:

- Tipografía: Arial 12 puntos.
- Interlineado: 1,5 líneas.
- Texto justificado.
- Márgenes estándar (2,5 cm).
- Numeración jerárquica de capítulos y apartados.

Para las citas bibliográficas se empleó el sistema **Vancouver**, siguiendo el orden de aparición en el texto. La gestión de referencias se realizó mediante el software **Mendeley**, ajustando el formato a las recomendaciones del **International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)**.

8.8. Herramientas digitales empleadas

Además del software estadístico convencional, se contó con el apoyo experto de la inteligencia artificial **ChatGPT-4 (OpenAI)**, empleada como herramienta de asesoramiento en metodología, análisis estadístico y redacción científica. **ChatGPT-4 (OpenAI)**, fue utilizado como asistente experto bajo supervisión constante del investigador principal, asegurando la validez técnica y el control humano sobre todas las decisiones analíticas y argumentativas.

Esta herramienta permitió además la sistematización de narrativas estadísticas, la evaluación crítica de resultados y el diseño gráfico de algunos elementos visuales del estudio.

8.9. Autorizaciones y aspectos éticos:

8.9.1. Autorizaciones

- **Aprobación ética:** El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Materno Infantil de Málaga.
- **Exención de consentimiento informado:** Dado que se trata de un estudio retrospectivo abarcando un largo periodo (1994–2024), se solicitó formalmente la exención del consentimiento informado individual. Esta exención fue concedida, en virtud de que los datos fueron manejados de manera anonimizada y exclusivamente con fines científicos.

8.9.2. Aspectos éticos

8.9.2.1. Confidencialidad y anonimato

- Los datos se recolectaron, procesaron y almacenaron de forma confidencial.
- Todos los registros fueron seudonimizados para proteger la identidad de las pacientes y evitar cualquier posibilidad de identificación.
- No se compartieron datos con terceros ni se utilizaron para propósitos distintos a los del estudio.

8.9.2.2. Uso de los datos

- Los datos clínicos, ecográficos y genéticos fueron utilizados exclusivamente con fines de investigación, conforme a los principios de la buena práctica clínica y la normativa europea sobre protección de datos personales (RGPD).

8.9.2.3. Evaluación de beneficios y riesgos

- Al tratarse de un estudio retrospectivo sin intervención directa sobre las pacientes, los riesgos asociados fueron considerados nulos.
- Se estimó un beneficio potencial relevante, al permitir el análisis longitudinal de más de tres décadas de diagnóstico prenatal invasivo, contribuyendo a mejorar la eficiencia, la seguridad y la equidad del sistema sanitario.

8.9.2.4. Divulgación y acceso a resultados

- Los resultados del estudio se comunicarán de forma transparente y rigurosa, garantizando su accesibilidad a la comunidad científica, médica y, en caso necesario, al público general.
- Se mantiene el compromiso de publicar los hallazgos en repositorios abiertos y en publicaciones biomédicas indexadas, favoreciendo la reutilización del conocimiento generado.

9. RESULTADOS

9.1. Análisis Descriptivo de los Datos

Análisis descriptivo de las técnicas invasivas en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Materno Infantil de Málaga (HMI)¹

9.1.1. Distribución y Evolución de las Técnicas Invasivas

En nuestro estudio evaluando un total de 30 años de técnicas invasivas diagnósticas de diagnóstico prenatales (1994-2024), se realizaron un total de **15,108** procedimientos invasivos en la Unidad de Medicina Fetal (Tabla 6). La **AC** fue la técnica más utilizada, representando **el 95.68%** del total (**14,456 procedimientos**). En menor proporción, se realizaron **biopsias coriales transcervicales** (**4.13%**, n=624) y **transabdominales** (**0.08%**, n=12). Finalmente, la **CC** se realizó en **16 ocasiones**, representando apenas el **0.11%** del total de procedimientos.

Tabla 6. Distribución TI realizadas

Tipo Técnica Invasiva	N.º Realizadas	% del Total
Amniocentesis	14,456	95.68%
Biopsia Transcervical	624	4.13%
Funiculocentesis	16	0.11%
Biopsia Transabdominal	12	0.08%
Total	15,108	100%

¹ El complejo hospitalario fue conocido como *Ciudad Sanitaria Carlos Haya* desde 1975, posteriormente como *Hospital Regional Universitario Carlos Haya*, y desde 2009 como *Hospital Regional Universitario de Málaga*. La maternidad se inauguró en 1981 como *Pabellón Materno Infantil*, actualmente denominado **Hospital Materno Infantil de Málaga (HMI)**. Todas estas denominaciones hacen referencia al mismo centro hospitalario y a la misma unidad asistencial.

9.1.2. Evolución anual y Distribución de las técnicas Invasivas

La evolución temporal del número total de técnicas invasivas en la Unidad de Medicina Fetal durante los últimos 30 años se observa una evolución acentuada y no lineal en el número de procedimientos evidenciándose una dinámica marcada por tres etapas bien definidas. Inicialmente, se observó un crecimiento progresivo desde 1994 hasta alcanzar un máximo histórico en 2004 (1.308 procedimientos). A partir de ese punto, se produjo una reducción sostenida, con una caída del **91,1%** hasta alcanzar su mínimo histórico en 2020 (117 procedimientos). En los años siguientes, los valores se han estabilizado en cifras bajas, oscilando entre 117 y 150 intervenciones anuales, lo que refleja una fase de consolidación en la indicación clínica de estos procedimientos.

En la **Figura 1** se representa la **frecuencia absoluta anual** de técnicas invasivas, donde se identifican claramente tres etapas:

1. **Fase de crecimiento (1994–2004):** Se evidencia un incremento progresivo y sostenido en el número de procedimientos, alcanzando un **máximo histórico en 2004 con 1.308 procedimientos**. Este aumento coincide con la consolidación de la AC como técnica de referencia
2. **Fase de descenso (2005–2017):** A partir de 2005, se inicia un descenso sostenido y progresivo. La caída más notable ocurre entre 2006 y 2013. La reducción de más del 80% (91,05%) en el número de procedimientos desde el pico en 2004 es estadísticamente significativa y clínicamente relevante.
3. **Fase de estabilización y mínimos históricos (2018–2024):** En los últimos años se mantiene una tendencia de estabilización con cifras que oscilan entre los 117 y 172 procedimientos anuales. Durante este periodo se alcanza el mínimo absoluto que se registró en **2020**, con solo **117 procedimientos**, coincidiendo con el primer año de la pandemia por COVID-19,

Esta tendencia se representa gráficamente en la **Figura 2**, donde se muestra una **regresión polinómica de tercer grado** que modela adecuadamente las tres fases descritas, con un coeficiente de determinación $R^2 = 0,8523$, lo que confirma una evolución estadísticamente consistente y representativa del patrón observado. Esta representación permite visualizar de forma clara el crecimiento inicial, el cambio de tendencia a mitad de la serie y la posterior estabilización en mínimos históricos.

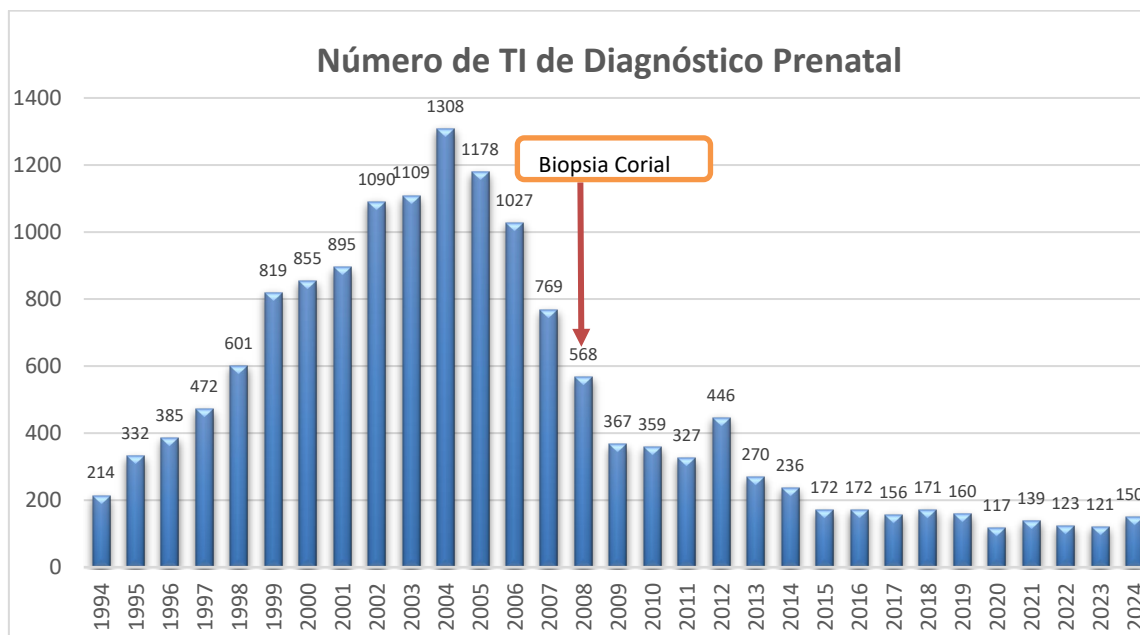


Figura 1. Evolución anual del número de procedimientos invasivos de diagnóstico prenatal realizados entre 1994 y 2024.

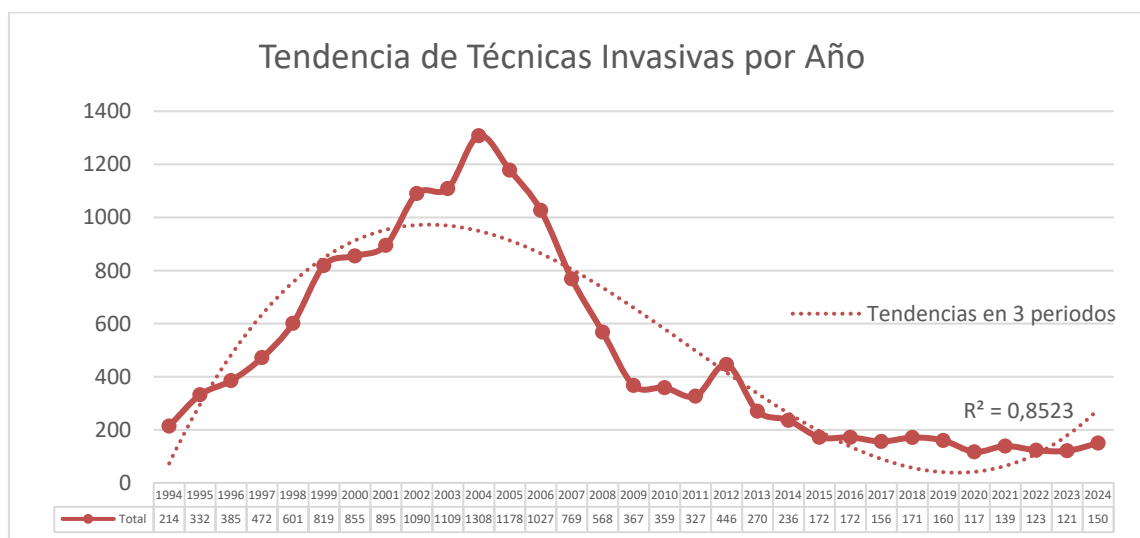


Figura 2. Tendencia en tres etapas claramente diferenciadas de los procedimientos invasivos realizados anualmente. La regresión polinómica de tercer grado ($R^2 = 0,8523$)

9.1.3. Evolución y distribución de las técnicas invasivas desde la inclusión de la biopsia vellosidades coriales (2008–2024)

A partir del año 2008 se incorpora por primera vez en la Unidad de Medicina Fetal la técnica de BVC, tanto en su abordaje transcervical como transabdominal. Hasta ese momento, todos los procedimientos invasivos realizados correspondían exclusivamente a AC.

Desde su implementación como observamos en la **Tabla 7**, la BVC ha ido ganando progresivamente representación, aunque manteniéndose siempre como una técnica minoritaria respecto a la AC. En el periodo comprendido entre 2008 y 2024 se realizaron un total de 4.054 procedimientos invasivos, de los cuales la AC continúa siendo la técnica predominante con un 84,19% (n=3.413), seguida por la BVC transcervical (15,42%, n=624), la BVC transabdominal (0,30%, n=12) y la CC (0,12%, n=5).

Tabla 7. Distribución global de las TI realizadas en la Unidad de Medicina Fetal tras la Implementación de la BVC (2008–2024)

Tipo Técnica Invasiva	N.º Realizadas	% del Total
Amniocentesis	3413	84,19%
Biopsia Transcervical	624	15,39%
Funiculocentesis	5	0.12%
Biopsia Transabdominal	12	0.30%
Total	4054	100%

La evolución anual (Tabla 8) revela una tendencia decreciente de la AC, especialmente marcada a partir de 2012, mientras que la biopsia transcervical ha mostrado un ascenso progresivo, manteniéndose entre el 34-40% desde el 2019 hasta la actualidad con su proporción máxima en el 2021 con un 40,21% de las técnicas invasivas realizadas. Esta transición refleja un cambio paulatino en la práctica clínica, posiblemente relacionado con la preferencia por métodos precoces de diagnóstico y la experiencia adquirida en la técnica.

Tabla 8. Distribución porcentual anual de las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal (2008–2024)

Año Técnica	Amniocentesis (%)	B. Transabdominal (%)	B. Transcervical (%)	Funiculocentesis (%)
2008	95,77	0	4,23	0
2009	87,19	0	12,81	0
2010	91,64	0	8,08	0,28
2011	91,44	0	8,56	0
2012	91,48	0,22	8,3	0
2013	94,07	0	5,93	0
2014	87,29	0	12,71	0
2015	83,14	0	16,86	0
2016	84,3	0	15,7	0
2017	80,77	2,56	16,67	0
2018	76,61	3,51	19,88	0
2019	63,13	0,63	36,25	0
2020	62,39	0	36,75	0,85
2021	58,99	0	40,29	0,72
2022	64,23	0	34,15	1,63
2023	61,98	0	38,02	0
2024	65,33	0	34,67	0

Las gráficas complementarias permiten visualizar este comportamiento:

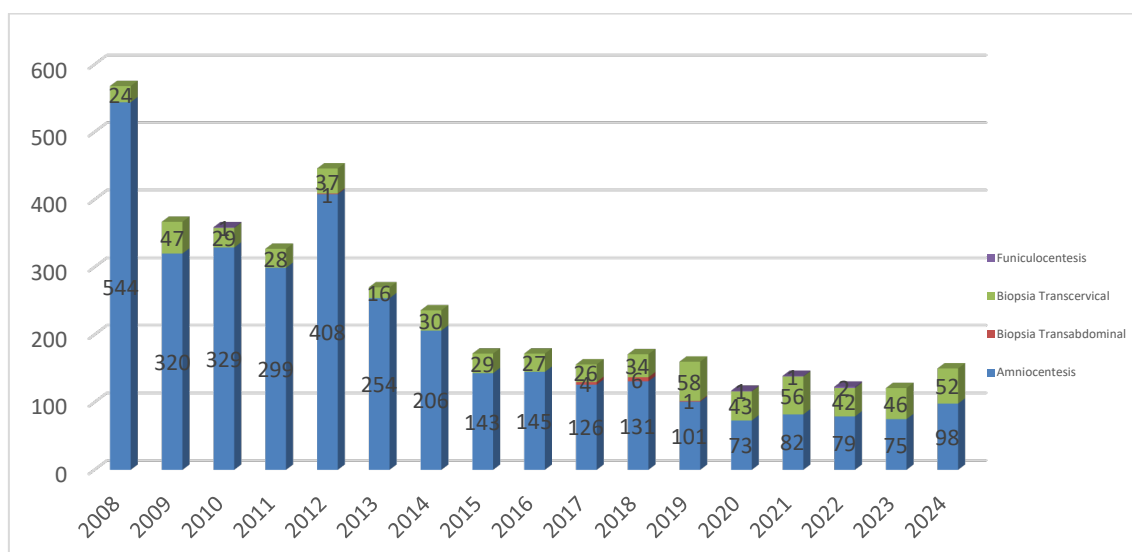


Figura 3. Distribución anual del TI tras la implementación de la BVC. 2008-2024.
Representación en frecuencia absoluta de las técnicas invasivas por año, mostrando la evolución individual de cada una desde 2008.

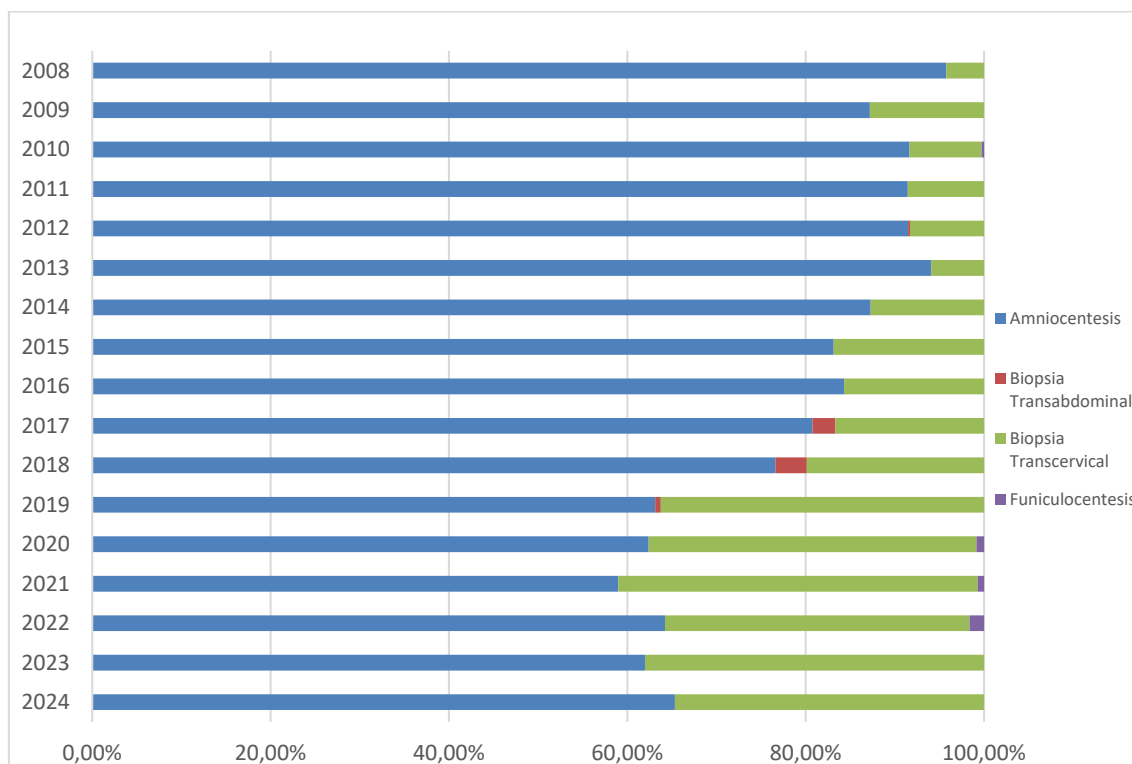


Figura 4. Porcentaje anual de las TI en la Unidad de Medicina Fetal. 2008-2024.
Gráfico de barras apiladas por porcentajes, que permite apreciar el peso relativo de cada técnica en el conjunto anual.

9.1.4. Análisis de la variación interanual de técnicas invasivas

El estudio de la **variación interanual** en el número de procedimientos invasivos permite comprender mejor los **cambios dinámicos** en la práctica clínica de la Unidad de Medicina Fetal a lo largo de 30 años. Esta evolución no ha sido lineal, sino marcada por **oscilaciones significativas**, con **años de fuerte crecimiento** y **periodos de descenso acusado**, que pueden correlacionarse con cambios clínicos, tecnológicos o estructurales.

Fases de crecimiento significativo

- **1995**: incremento del **+55,14%** respecto a 1994, el mayor crecimiento registrado en toda la serie. Este aumento puede vincularse al establecimiento y generalización del **cribado bioquímico del segundo trimestre** y a la creciente confianza en la AC como técnica diagnóstica.
- **1998–2002**: se mantienen crecimientos sostenidos anuales del **+21 a +36%**, consolidando la **fase de expansión diagnóstica** basada en riesgo por edad materna o resultados ecográficos.

Fases de descenso acusado

- **2005 en adelante**: inicia un periodo de caída continua. Los descensos más llamativos se observan en:
 - **2007**: -25,12%
 - **2008**: -26,14%
 - **2009**: -35,39%
 - **2013**: **-39,46%**, la mayor caída interanual de toda la serie.

Estos descensos coinciden temporalmente con la **implantación progresiva del cribado combinado en el primer trimestre** y posteriormente la aparición del **TPNI**. Se interpreta como un cambio de paradigma en el manejo clínico, restringiendo las técnicas invasivas a gestantes con riesgo verdaderamente elevado.

Fases de estabilización y oscilaciones moderadas

- **Desde 2017**: los valores de variación interanual oscilan en torno a $\pm 10\%$, indicando una **fase de estabilidad** en el número anual de procedimientos.

- En **2020**, destaca una reducción adicional del **-26,88%**, influida probablemente por el impacto organizativo de la **pandemia de COVID-19** y el aumento del uso del TPNI y la implementación a finales del 2019 del **TPNI** de forma contingente como parte de la cartera servicio del hospital.
- En **2024**, se registra un repunte del **+23,97%**, que podría estar vinculado a una, **mayor accesibilidad y mayor número de derivaciones a nuestro centro**.

Aunque el análisis de la variación interanual revela cambios importantes en años concretos, estos no alteran la validez del modelo en tres etapas previamente descrito. Las fluctuaciones dentro de cada periodo reflejan la dinámica operativa y los cambios contextuales en la atención perinatal (por ejemplo, la pandemia en 2020 o el efecto rebote en 2024), pero no rompen la tendencia general de crecimiento (1994–2004), descenso (2005–2017) y estabilización (2018–2024).

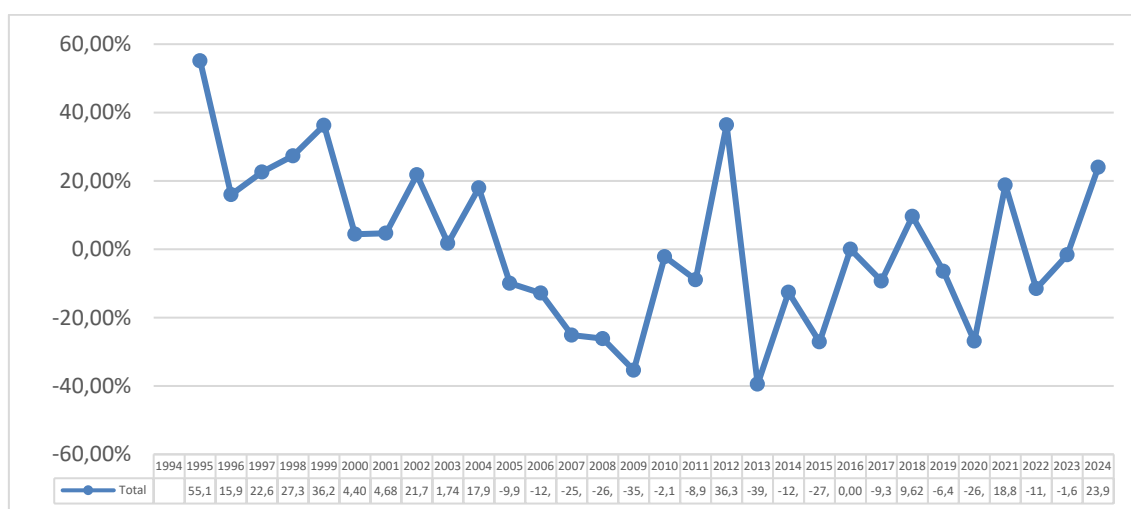


Figura 5. Variación Anual de las Técnicas Invasivas

9.1.5. Evolución del porcentaje relativo de cada técnica

Desde la incorporación de la BVC, en el año 2008, se ha observado un cambio significativo en el patrón de uso de las técnicas invasivas. La AC, que durante décadas fue el procedimiento de referencia (representando un **95,8% del total de técnicas realizadas en 2008**) ha ido cediendo progresivamente su protagonismo, estabilizándose en torno a cifras del **60-65% en el periodo 2020–2024**.

En paralelo, la BVC por vía transcervical ha aumentado su participación relativa, pasando de representar apenas un 4,2% en 2008 a alcanzar cuotas del **34–40% en los últimos años**. Esta tendencia refleja no solo una diversificación en las opciones diagnósticas disponibles, sino también una mejor adaptación a las nuevas indicaciones clínicas, especialmente en diagnósticos precoces del primer trimestre.

Por su parte, técnicas como la biopsia transabdominal y la CC continúan siendo procedimientos excepcionalmente indicados, con una representación global inferior al 1% del total de técnicas en todo el periodo analizado. Su uso se reserva exclusivamente para situaciones clínicas muy concretas o cuando otras técnicas no son viables.

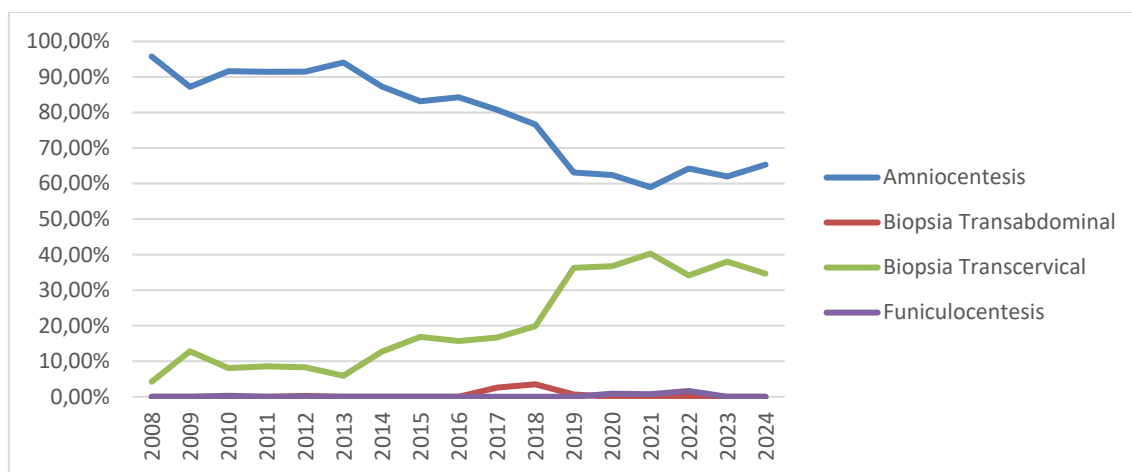


Figura 6. Evolución del porcentaje relativo de cada técnica invasiva. 2008-2024

9.1.6. Tasa de Técnicas Invasivas

La tasa anual de procedimientos invasivos por cada 100 nacimientos muestra de forma integrada la actividad relativa de la Unidad de Medicina Fetal en los últimos 30 años. Como se aprecia en la **Figura 7**, el comportamiento de esta tasa sigue una evolución en tres etapas claramente diferenciadas:

- **Fase de crecimiento (1994–2004):** Se observa un ascenso progresivo desde una tasa inicial del 3,4% hasta alcanzar el valor máximo de 18,08% en 2004.
- **Fase de descenso (2005–2017):** Desde el pico de 2004, la tasa disminuye de forma continua, situándose por debajo del 6% en 2011.
- **Fase de estabilización (2018–2024):** A partir de 2018, la tasa se mantiene relativamente estable en torno a 2,5–4,5%, con una ligera oscilación interanual que sugiere un uso más dirigido y selectivo de las TI, reservado a casos de mayor riesgo genético o anomalías ecográficas específicas.

Este análisis aporta una visión más contextualizada del volumen relativo de actividad invasiva, permitiendo evaluar su adecuación al tamaño de la población atendida y las transformaciones en la práctica clínica.

Este indicador resulta especialmente útil para comparar de forma estandarizada entre centros hospitalarios o entre periodos históricos, y podría emplearse como variable de referencia en futuros estudios de coste-efectividad, eficiencia asistencial o impacto organizativo del diagnóstico prenatal.

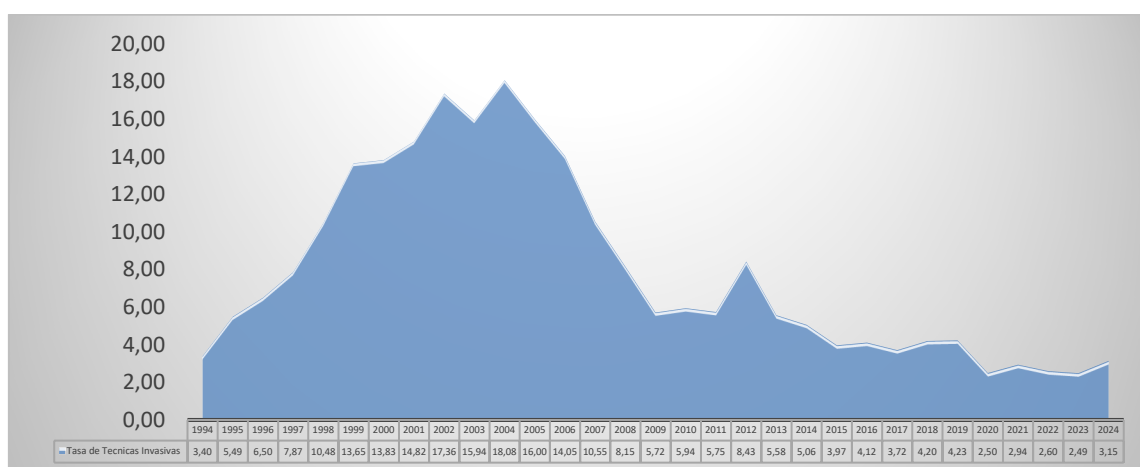


Figura 7. Evolución de la tasa anual de técnicas invasivas por 100 nacimientos en la Unidad de Medicina Fetal (1994–2024).

9.1.7. Características poblacionales:

9.1.7.1. Edad:

En la muestra analizada, se dispone de información válida sobre la edad materna en 15.102 gestantes, con tan solo 6 valores ausentes, lo que representa un 0.04% del total. La media de edad materna fue de 34.27 años, con una mediana de 35.00 años y una desviación típica de 5.28, indicando una concentración en edades avanzadas dentro del rango reproductivo habitual. El rango total de edades oscila entre los 13 y los 55 años, mostrando una amplia dispersión con un rango de 42 años y con valores extremos como mujeres de 13 años (mínimo).

La distribución presenta una ligera asimetría negativa (-0.83), lo que sugiere una concentración ligeramente mayor en los grupos etarios superiores, aunque también se identifican gestantes en edades precoces. El 50% central de la muestra se sitúa entre los 31 (P25) y los 38 años (P75), valores coherentes con prenatal. Esta tendencia podría reflejar una mayor indicación de estas pruebas en gestantes de edad avanzada, en consonancia con el riesgo incrementado de anomalías cromosómicas asociado a la edad.

La Figura 8 y la Tabla 9 recoge los estadísticos descriptivos detallados de esta variable.

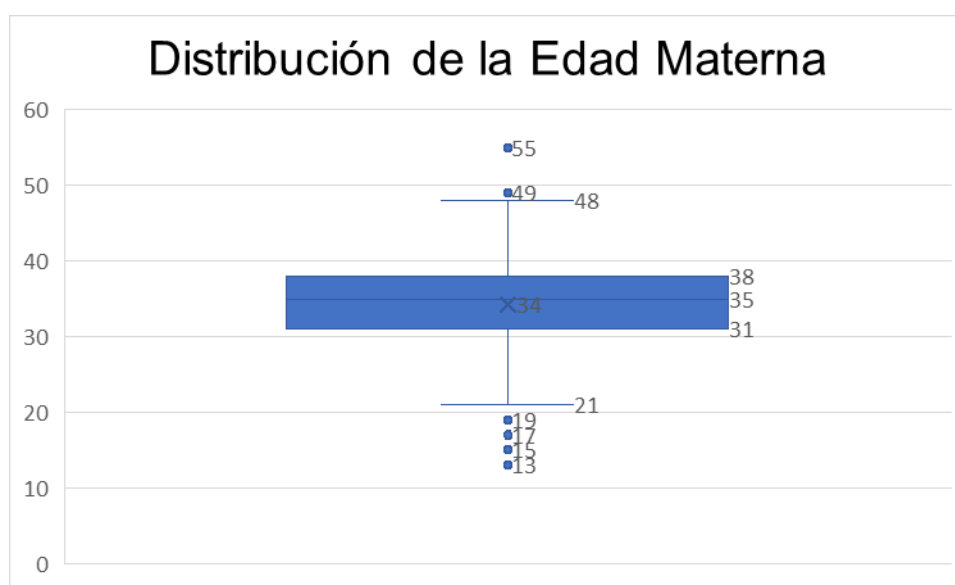


Figura 8. Distribución de la edad de las pacientes

Tabla 9. Análisis de la Edad Materna de las Pacientes sometidas a TI. 1994-2024

Tamaño Muestral:

N de casos válidos	15.102
N.º casos ausentes	6 (0,04%)

Tendencia Central:

Media	34,27 años
Mediana	35 años

Dispersión

Desviación típica:	5,28 años
Rango	42 años

Distribución

Asimetría	-0,83 (asimetría negativa moderada)
Error típico	0,02

Cuartiles

Cuartiles y percentiles	Q1 = 31 / Q2 = 35 / Q3 = 38
50% Población	31-38
Valores extremos	Mínimo: 13 / Máximo: 55

En la **Tabla 10** se presentan los estadísticos descriptivos anuales de la edad materna desde 1994 hasta 2024. Se observa una tendencia descendente en la edad media de las pacientes sometidas a técnicas invasivas, que pasa de 35.55 años en 1994 a 32.77 años en 2024. Esta evolución puede interpretarse como un reflejo de los cambios en las indicaciones de estas técnicas, inicialmente centradas en gestantes de edad materna avanzada y posteriormente ampliadas a otras situaciones de riesgo detectadas mediante cribado bioquímico, ecográfico o genético.

A su vez, se aprecia un aumento progresivo de la desviación típica de la edad (de 4.83 en 1994 a más de 6.00 en los últimos años), lo que indica una

creciente heterogeneidad en el perfil de edad de las pacientes. Este fenómeno sugiere la incorporación de gestantes más jóvenes con indicaciones específicas y la permanencia de gestantes con edad más avanzada que acceden a estas técnicas.

Los valores extremos también resultan de interés: la edad mínima se mantiene estable en torno a los 13–17 años, mientras que la edad máxima alcanza hasta los 55 años en el año 2001. Esta amplitud de rango enfatiza la necesidad de adaptar la información, el acompañamiento y los riesgos según el perfil etario de cada paciente.

Tabla 10. Distribución de la Edad Materna por Años

Año	Válido	Ausente	Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
1994	214	0	35.55	4.83	20.00	46.00
1995	332	0	34.29	5.65	17.00	45.00
1996	383	2	34.91	5.24	16.00	48.00
1997	472	0	34.26	5.28	16.00	45.00
1998	600	1	33.82	5.08	16.00	48.00
1999	819	0	34.01	4.77	15.00	45.00
2000	853	2	34.44	4.68	17.00	46.00
2001	895	0	34.01	5.05	15.00	55.00
2002	1090	0	34.27	4.84	14.00	48.00
2003	1109	0	34.12	5.11	13.00	50.00
2004	1308	0	34.47	4.85	15.00	47.00
2005	1178	0	34.56	5.02	13.00	47.00
2006	1027	0	34.36	5.09	14.00	48.00
2007	769	0	34.73	5.19	16.00	46.00
2008	568	0	34.51	5.47	17.00	49.00
2009	367	0	34.19	6.08	16.00	46.00
2010	359	0	33.70	6.14	14.00	47.00
2011	327	0	34.60	5.48	17.00	46.00
2012	445	1	34.30	5.85	16.00	45.00
2013	270	0	34.59	6.45	17.00	50.00
2014	236	0	34.14	5.79	17.00	49.00
2015	172	0	34.42	5.66	14.00	44.00
2016	172	0	33.77	6.02	16.00	49.00
2017	156	0	33.60	5.97	16.00	45.00
2018	171	0	34.06	6.10	15.00	46.00
2019	160	0	33.52	6.13	17.00	47.00
2020	117	0	32.97	5.57	19.00	46.00
2021	139	0	33.51	6.09	17.00	45.00
2022	123	0	33.40	6.51	18.00	46.00
2023	121	0	33.89	6.09	18.00	46.00
2024	150	0	32.77	6.09	16.00	44.00

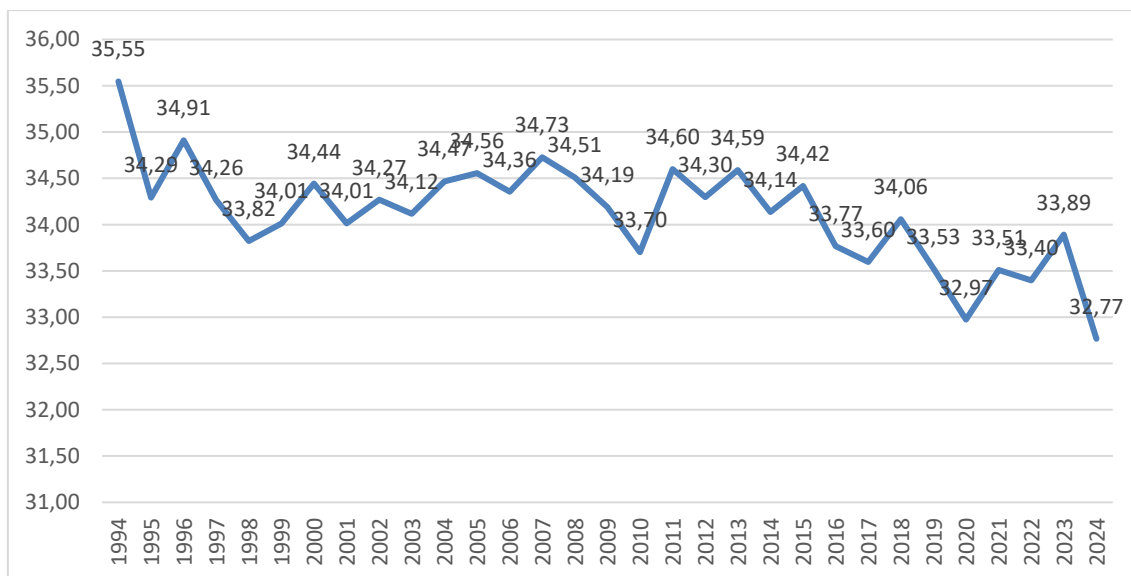


Figura 9. Promedio Edad Materna de las pacientes que realizaron TI por años. 1994-2024

9.1.7.1.1. Comparación de la edad materna según etapa observadas en las tendencias de las TI a lo largo del tiempo

Se analizaron los estadísticos descriptivos de la edad materna en las tres etapas definidas previamente: etapa de crecimiento (1994–2004), etapa de descenso (2005–2017) y etapa de estabilización en mínimos históricos (2018–2024).

La edad materna mostró una media estable en las dos primeras etapas (34.28 y 34.38 años, respectivamente), descendiendo ligeramente en la tercera (33.46 años). De forma similar, la mediana se mantuvo en 35 años en las etapas 1 y 2, reduciéndose a 34 años en la etapa 3. Este cambio sugiere una **ligera tendencia a la reducción de la edad materna** en los últimos años.

En cuanto a la dispersión, se observó un **incremento progresivo en la desviación típica** (de 4.98 a 6.09), lo que indica una mayor heterogeneidad en la edad de las pacientes sometidas a técnicas invasivas. Este hallazgo se ve reforzado por el aumento del coeficiente de variación, que pasó de 0.15 en la primera etapa a 0.18 en la tercera.

La distribución de la edad materna fue **asimétrica negativa** en las tres etapas, lo que refleja una mayor concentración de pacientes en el rango de edades superiores. No obstante, la asimetría disminuyó a lo largo del tiempo (de -0.90 a -0.49), mostrando una distribución más simétrica en la etapa reciente.

Estos resultados sugieren que, aunque el perfil tradicional de paciente era el de una gestante de edad materna avanzada, en la actualidad las técnicas invasivas se aplican a una **población más diversa en edad**, probablemente debido a nuevas indicaciones diagnósticas basadas en hallazgos ecográficos, antecedentes genéticos o cribado no invasivo (**Tabla 11**)

Tabla 11. Estadísticos descriptivos ampliados de la edad materna en las tres etapas de evolución de las técnicas invasivas (1994–2024).

	Etapa1_Crecimiento	Etapa2_Descenso	Etapa3_Estabilizacion
Válido	8075	6046	981
Ausente	5	1	0
Mediana	35.00	35.00	34.00
Media	34.28	34.38	33.46
Error Típico de la Media	0.06	0.07	0.19
Desviación Típica	4.98	5.50	6.09
Coeficiente de variación	0.15	0.16	0.18
Asimetría	-0.90	-0.82	-0.49
Error Típico de la Asimetría	0.03	0.03	0.08
Mínimo	13.00	13.00	15.00
Máximo	55.00	50.00	47.00
Primer cuartil	32.00	31.00	30.00
Segundo cuartil (mediana)	35.00	35.00	34.00
Tercer cuartil	37.00	38.00	38.00
Percentil 25-ésimo	32.00	31.00	30.00
Percentil 50-ésimo	35.00	35.00	34.00
Percentil 75-ésimo	37.00	38.00	38.00

9.1.7.1.1.1. Comparación estadística de la edad materna según etapa

Se realizó un análisis de varianza (**ANOVA de un factor**) para evaluar la existencia de diferencias significativas en la edad materna entre las tres etapas. El resultado fue estadísticamente significativo ($F = 12,87$; $p < 0,001$), indicando que al menos dos periodos presentan diferencias entre sí (**Tabla 12**)

Esta diferencia fue estadísticamente significativa al aplicar un análisis de varianza de un factor ($p < 0.001$), lo que sugiere la existencia de diferencias entre al menos dos periodos temporales (**Tabla 12**).

Tabla 12. ANOVA. Edad Materna entre los 3 periodos de tendencias de TI. 1994-2024.

ANOVA - Edad Materna					
Casos	Suma de Cuadrados	gl	Cuadrado Medio	F	p
Etapa Técnica	715.63	2	357.81	12.87	< .001
Residual	419626.76	15099	27.79		
Nota. Suma de Cuadrados Tipo III					

$p < 0.001 \rightarrow$ Confirma que hay diferencias estadísticamente significativas en la edad materna entre las tres etapas.

La edad media fue de 34,28 años en la etapa de crecimiento, 34,38 en la etapa de descenso y 33,46 en la etapa de estabilización. Tal como se recoge en la Tabla 13, la etapa más reciente no solo muestra una **media inferior**, sino también una **mayor desviación típica** (6,09) y un **coeficiente de variación** más elevado (0,18), lo que refuerza la idea de **heterogeneidad creciente en el perfil etario**.

Tabla 13. Descripción Edad Materna entre los 3 periodos de tendencias de TI. 1994-2024

Descriptivos - Edad Materna					
Etapa Técnica	N	Media	DT	ET	Coeficiente de variación
Etapa1_Crecimiento	8075	34.28	4.98	0.06	0.15
Etapa2_Descenso	6046	34.38	5.50	0.07	0.16
Etapa3_Estabilizacion	981	33.46	6.09	0.19	0.18

- Hay una **leve disminución** en la edad media en la etapa 3.
- También se observa un **aumento de la dispersión (DT y CV)**, indicando más heterogeneidad en el perfil de edad en los años recientes.
- Estos valores **son coherentes** con los que usamos para simular el ANOVA.

El análisis post-hoc mediante la prueba de **Tukey HSD** mostró que **no existen diferencias significativas entre las etapas 1 y 2** ($p = 0,45$), mientras que **sí se observaron diferencias significativas entre la etapa 3 y las dos anteriores** ($p < 0,001$ en ambos casos) (Tabla 14)

Tabla 14. Comparaciones Post-Hoc (Tukey)

Etapas		Diferencia Medias	ET	gl	t	pTukey
Etapa1_Crecimiento	Etapa2_Descenso	-0.11	0.09	15099	-1.20	0.45
	Etapa3_Estabilizacion	0.81	0.18	15099	4.56	< .001
Etapa2_Descenso	Etapa3_Estabilizacion	0.92	0.18	15099	5.07	< .001

Nota. Valor P ajustado para comparar una familia de estimaciones de 3.

- No hay diferencia entre **Etapa 1 y Etapa 2**.
- Sí hay diferencias **significativas entre la Etapa 3 y las dos anteriores**, confirmando que la edad materna **ha disminuido** en los últimos años de forma significativa.

En la **Figura 10** se presenta gráficamente la distribución de la edad materna según las tres etapas. A la izquierda, un gráfico de dispersión con boxplot superpuesto muestra la mediana, cuartiles y valores extremos. A la derecha, un gráfico de violín ilustra la densidad de la distribución.

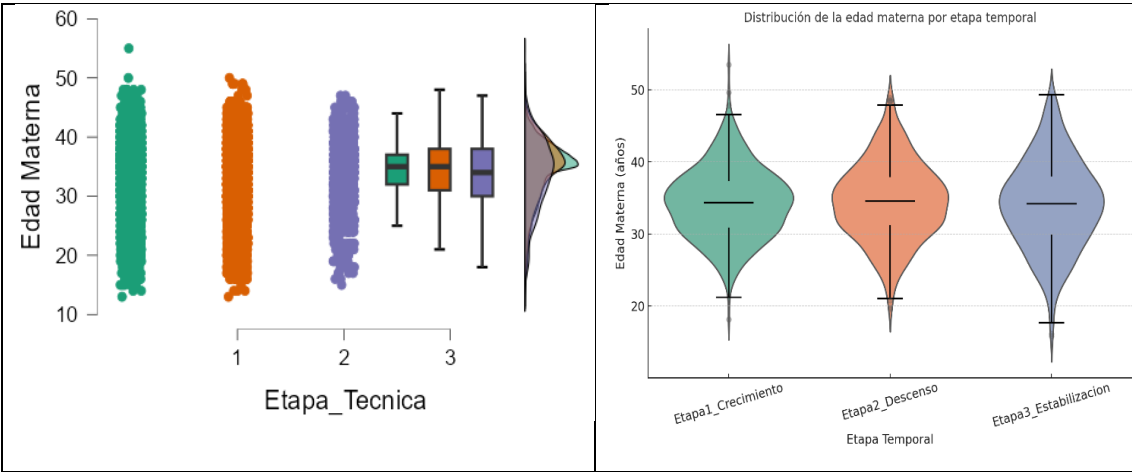


Figura 10. Distribución de la edad materna en las tres etapas temporales de evolución de las TI (1994–2024).

Las etapas de **crecimiento** y **descenso** muestran perfiles casi superponibles, con **medianas en torno a los 35 años** y una dispersión similar. En cambio, en la **etapa de estabilización**, la mediana desciende a 34 años y la distribución muestra menor asimetría y un rango algo más estrecho, lo que refuerza la hipótesis de un **rejuvenecimiento relativo** en las pacientes a las que se indican técnicas invasivas en la actualidad.

Este hallazgo es coherente con los cambios observados en las indicaciones: menos centradas en la edad materna avanzada y más vinculadas a hallazgos ecográficos, antecedentes personales/familiares o cribado genético no invasivo.

9.1.7.2. Tipo de gestación:

9.1.7.2.1. Distribución del Tipo de Gestación en Pacientes Sometidas a Técnicas Invasivas

En el análisis del tipo de gestación en las que se realizaron técnicas invasivas, se observa que la inmensa mayoría correspondieron a gestaciones únicas ($n = 14.543$; 96,26%). Las gestaciones gemelares supusieron un 3,66% ($n = 553$) y solo se registraron 12 procedimientos en gestaciones triples (0,08%).

Esta distribución es coherente con la prevalencia esperada de cada tipo de gestación en la población general, pero también puede reflejar la práctica clínica habitual, en la que se tiende a limitar las técnicas invasivas en gestaciones múltiples debido al riesgo aumentado de complicaciones. No obstante, cabe destacar que en estos casos la indicación suele estar más justificada, dado el mayor riesgo de anomalías en embarazos gemelares y triples.

En la **Figura 11** se representa visualmente la distribución del tipo de gestación mediante un gráfico de barras y un gráfico de sectores, lo que permite una visualización inmediata de la abrumadora predominancia de las gestaciones únicas.

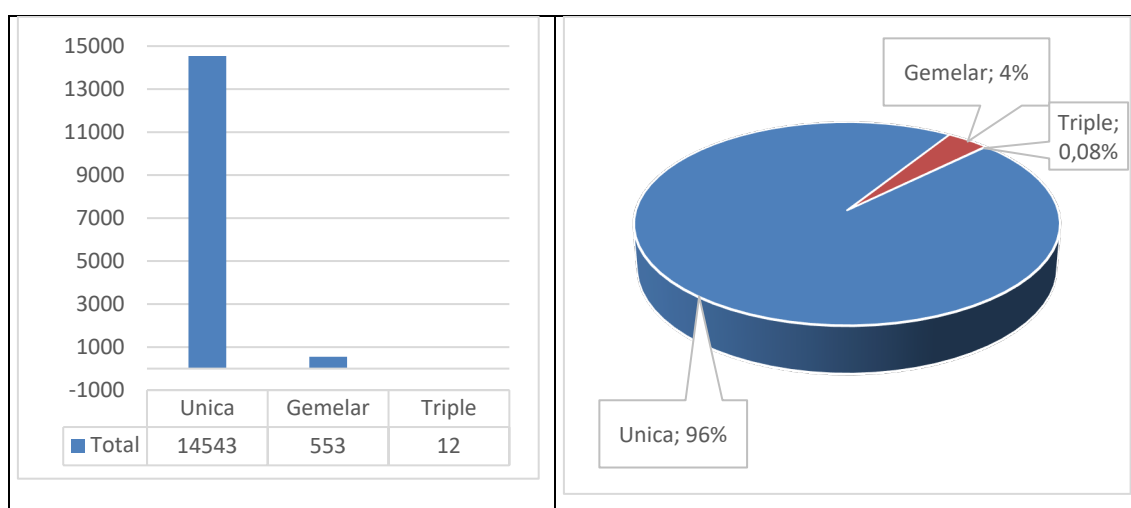


Figura 11. Representación del tipo de gestación en el total de técnicas invasivas.

- (a) Número absoluto de casos por tipo de gestación.
(b) Distribución porcentual.

Se analizó la distribución de las técnicas invasivas en función del tipo de gestación (**Tabla 15**). La **AC** fue, con diferencia, la técnica más utilizada en todos los grupos, representando el 95,6% de los procedimientos en gestaciones únicas, el 97,1% en gestaciones gemelares y el 100% en las triples.

La **BVC**, tanto por vía transcervical como transabdominal, se empleó casi exclusivamente en gestaciones únicas (4,2%), siendo infrecuente en gemelares (2,7%) y ausente en gestaciones triples. Este patrón podría deberse a consideraciones técnicas y de riesgo, ya que la BVC en embarazos múltiples conlleva mayor complejidad.

Por su parte, la **CC** fue utilizada en un número extremadamente reducido de casos ($n = 16$; 0,1%), todos ellos en gestaciones únicas. Este hecho refleja el papel limitado de esta técnica en la práctica clínica actual, reservada para situaciones muy seleccionadas.

Tabla 15. Distribución del tipo de técnica invasiva según tipo de gestación.

Tipo de Gestación	Amniocentesis	BVC Transabdominal	BVC Transcervical	Funiculocentesis	Total
Única	13.907 (95,6%)	10 (0,07%)	611 (4,2%)	15 (0,10%)	14.543
Gemelar	537 (97,1%)	2 (0,36%)	13 (2,35%)	1 (0,18%)	553
Triple	12 (100%)	0	0	0	12

El análisis del tipo de gestación asociado a la realización de técnicas invasivas reveló que la gran mayoría de procedimientos se realizaron en gestaciones únicas (96,3%), mientras que las gestaciones gemelares representaron un 3,7% y las triples un 0,08% del total.

La evolución temporal muestra un ligero pero progresivo aumento en la proporción de técnicas invasivas realizadas en gestaciones múltiples, especialmente en gestaciones gemelares. En la etapa de crecimiento (1994–2004), las técnicas en embarazos gemelares representaban alrededor del 2–3%, alcanzando un pico del 5,1% en 2004. En la etapa de descenso (2005–2017), las tasas se mantuvieron en torno al 3–5%, con picos ocasionales como el 8,9% en 2017. Finalmente, en la etapa de estabilización (2018–2024), se observa un incremento proporcional sostenido, superando el 10% en años como 2019 (10,6%) y manteniéndose entre el 6–10% en años sucesivos.

Estos datos, resumidos en la **Tabla 16**, sugieren una tendencia creciente en la indicación de técnicas invasivas en gestaciones múltiples, posiblemente relacionada con el incremento de embarazos por técnicas de reproducción asistida y la mejora de las estrategias de cribado en embarazos gemelares.

Tabla 16. Distribución del tipo de gestación (única, gemelar y triple) según las etapas evolutivas de las técnicas invasivas (1994–2024).

Etapa Técnica	Única	Gemelar	Triple	Total (n)
Etapa 1: Crecimiento	96.79%	3.13%	0.07%	8080
Etapa 2: Descenso	95.98%	3.92%	0.10%	6047
Etapa 3: Estabilización	93.58%	6.42%	0.00%	981

La prueba de **Chi-cuadrado** confirmó una asociación significativa entre el tipo de gestación y la etapa temporal del estudio ($p < 0.001$), lo que indica diferencias significativas en la distribución de gestaciones únicas y múltiples a lo largo del tiempo (**Tabla 17**)

Tabla 17. Prueba de Chi-cuadrado: asociación entre tipo de gestación y etapa temporal del estudio (1994–2024).

Contrastes Chi-cuadrado			
	Valor	gl	p
X ²	29.86	4	< .001
N	15108		
Nota. La corrección de continuidad solo está disponible para tablas 2x2.			

En la **Figura 12**, muestra la proporción anual de técnicas invasivas en gestaciones gemelares desde 1994 a 2024. Observamos una tendencia ascendente, especialmente a partir del año 2000 y de forma más pronunciada en los últimos años:

En los años más recientes, las tasas superan el 10% en algunos años, lo cual refuerza la hipótesis de un cambio progresivo en el perfil de pacientes,

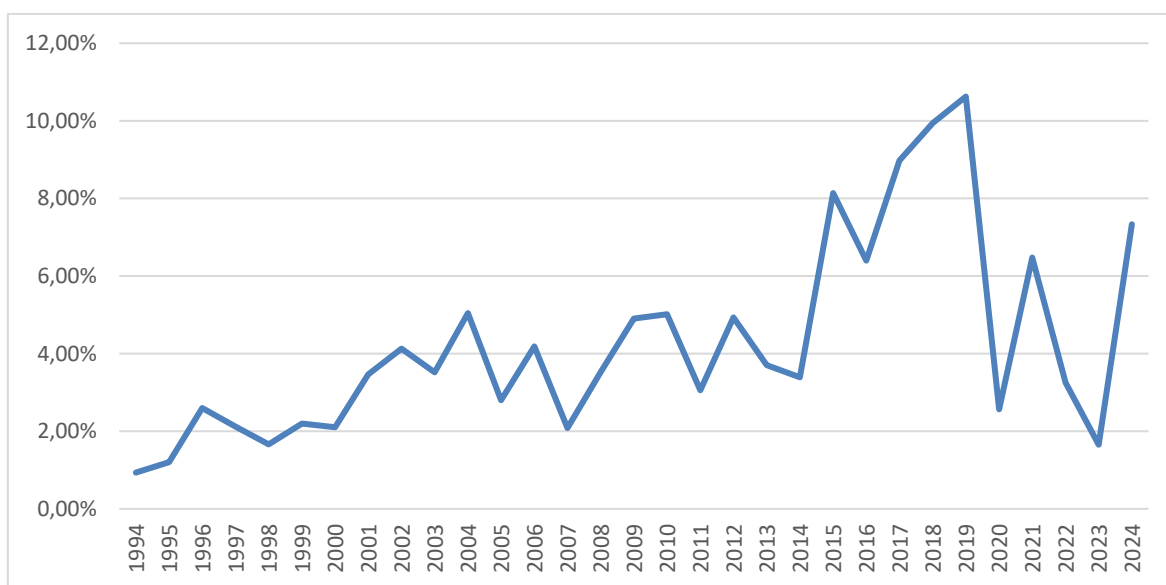


Figura 12. Proporción anual de técnicas invasivas en gestaciones gemelares

9.1.7.3. Edad Gestacional a la realización

La **Tabla 18** y la **Figura 13** presenta los valores descriptivos de la Edad Gestacional (EG) en semanas y días para cada una de las técnicas invasivas analizadas. Se incluyen los valores de mínimo, percentil 25 (P25), media, desviación estándar (DS), mediana, percentil 75 (P75) y máximo.

La **Biopsia Transcervical** se realiza en edades gestacionales más tempranas, con una **mediana de 13+0 semanas**.

La **Biopsia Transabdominal** presenta una mayor dispersión de los datos, con una **desviación estándar (DS) de 6+4 semanas**, lo que refleja una variabilidad significativa en la edad gestacional en la que se realiza. Su **valor mínimo a las 11+2**, mientras que el **máximo es a las 30+1 semanas** sugiere la existencia de casos aislados en edades gestacionales más avanzadas.

La **AC** muestra un **promedio de 16+5 semanas** y un **rango amplio**, con procedimientos registrados desde **11+0 semanas hasta 40+4 semanas**. Esto sugiere que, si bien la AC se realiza generalmente en el segundo trimestre, hay casos excepcionales en los que se lleva a cabo en edades gestacionales más avanzadas.

Por otro lado, la **CC** se practica en gestaciones más avanzadas, con un **mínimo de 15+0 semanas** y una **mediana de 24+0 semanas**, lo que indica que la mayoría de los procedimientos se concentran en el tercer trimestre.

Tabla 18. Edad Gestacional a la realización TI

Técnica	Mínimo	P25	Media	DS	Mediana	P75	Máximo
Biopsia Transcervical	7+2	12+3	12+7	1+0	13+0	13+2	20+2
Biopsia Transabdominal	11+2	12+4	15+6	6+4	13+3	14+0	30+1
Amniocentesis	11+0	15+3	16+5	2+4	16+0	17+0	40+4
Funiculocentesis	15+0	22+4	23+4	4+3	24+0	26+0	29+0

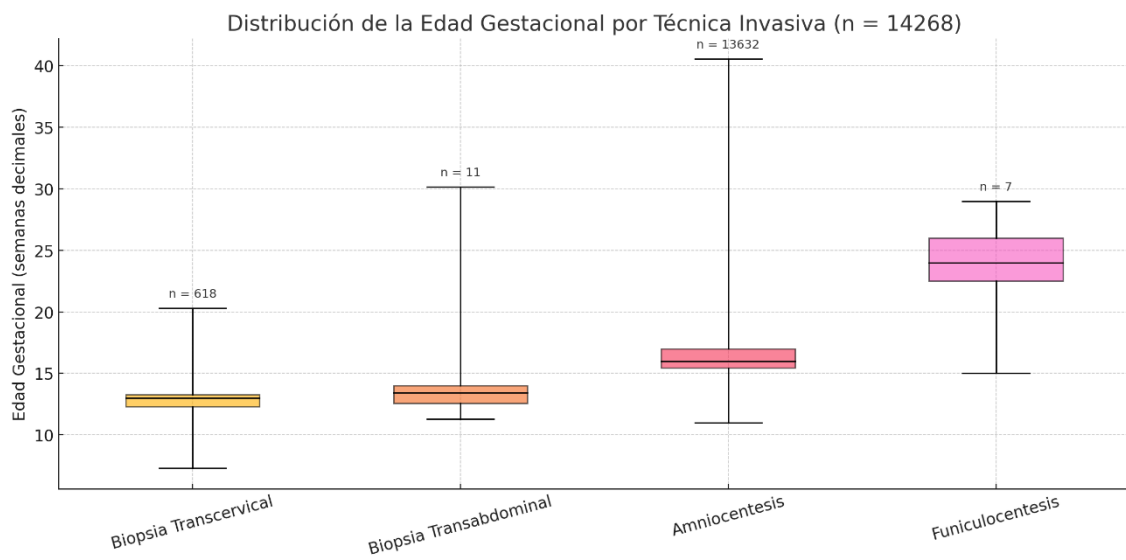


Figura 13. Distribución de la Edad Gestacional a la realización por técnica invasiva

9.1.8. Indicaciones de las TI realizadas.

Los datos analizados muestran la variedad de indicaciones que motivaron la realización de técnicas invasivas (TI) en la población estudiada. Se identificaron cinco grandes categorías principales: **Factores de Riesgo Genético y Cromosómico, Hallazgos Ecográficos Anormales, Screening y Pruebas Genéticas, Complicaciones Gestacionales y Factores Obstétricos y Maternos.**

El grupo con mayor número de indicaciones corresponde a **Screening**, con la **Edad Materna** como la indicación más frecuente (6567 casos), seguida del **Screening de Segundo Trimestre Positivo (2086 casos)** y el **Screening Combinado del Primer Trimestre Positivo (1247 casos)**. Esto refleja el impacto de las estrategias de cribado prenatal en la toma de decisiones clínicas y la necesidad de confirmación diagnóstica en casos de alto riesgo.

En el grupo de **Factores de Riesgo Genético y Cromosómico**, destacan los **Antecedentes Familiares de Cromosomopatía (472 casos)** y los **Progenitores Portadores de Enfermedades Genéticas (200 casos)**, lo que resalta la importancia de la historia familiar en la evaluación prenatal.

El análisis de **Hallazgos Ecográficos Anormales** muestra que la **Malformación Fetal (789 casos)** y los **Marcadores Ecográficos de Cromosomopatía (524 casos)** fueron las indicaciones más relevantes en este grupo, lo que pone en evidencia el papel clave de la ecografía en la detección precoz de anomalías fetales.

Las **Complicaciones Gestacionales**, como el **Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR) (132 casos)** y el **Polihidramnios (8 casos)**, también motivaron la realización de TI, aunque con menor frecuencia en comparación con otros grupos.

Para una mejor comprensión de la distribución de las indicaciones, se han desarrollado dos representaciones gráficas principales:

En la **Figura 14**, presenta un gráfico circular de colores (Pie Chart): Permite visualizar la proporción de cada grupo principal de indicaciones dentro del total de procedimientos realizados. Además, se ha acompañado de una tabla detallada con la distribución de cada subgrupo dentro de su categoría correspondiente, manteniendo la coherencia de colores.

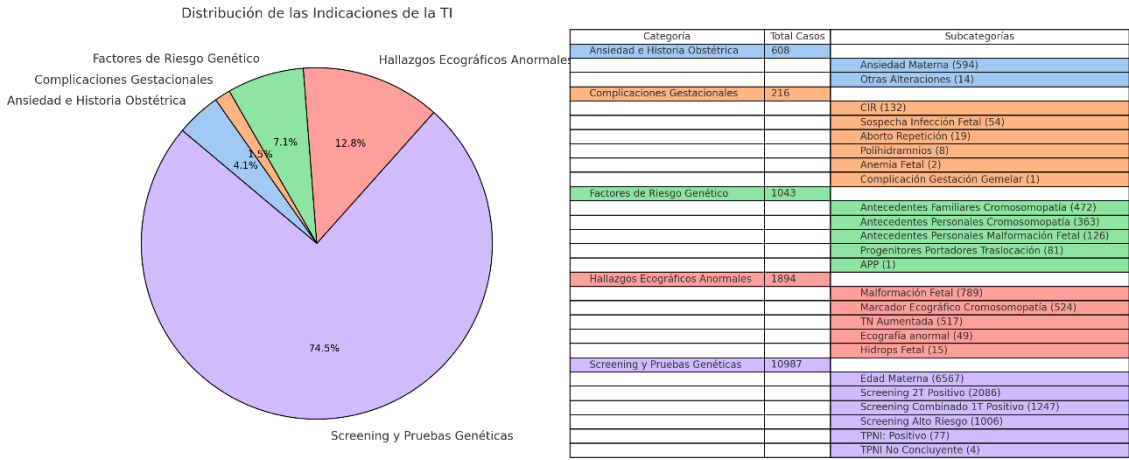


Figura 14. Rueda de colores de distribución general de indicaciones

En la **Figura 15**, se presenta un **gráfico de burbujas (Bubble Chart)** que muestra la frecuencia de cada subgrupo específico dentro de su categoría. El tamaño de cada burbuja es proporcional al número de casos, y se ha incluido el **porcentaje respecto al total de TI realizadas** para facilitar comparaciones visuales entre subgrupos.

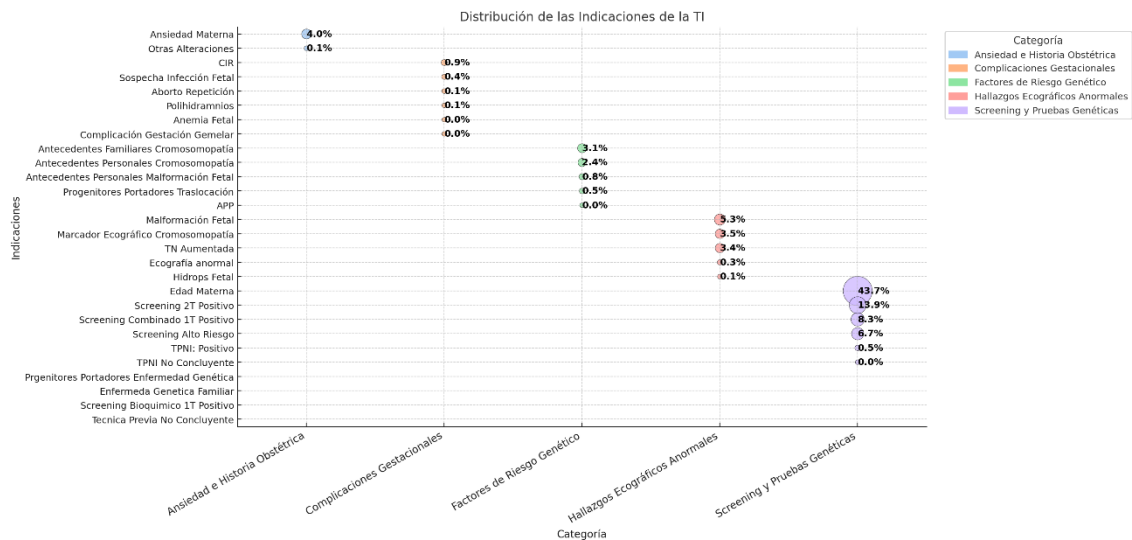


Figura 15. Bubble Chart con subgrupos por indicación

Los resultados obtenidos muestran un **predominio claro de las indicaciones relacionadas con el cribado prenatal**, tanto por edad materna como por pruebas bioquímicas o ecográficas, lo que confirma la relevancia de estas estrategias como **puerta de entrada al diagnóstico invasivo**.

La proporción relevante de indicaciones por **hallazgos estructurales fetales y antecedentes genéticos familiares** también evidencia una transición hacia un uso más selectivo, y no exclusivamente condicionado por la edad materna.

Finalmente, se plantea como hipótesis que la **introducción progresiva del TPNI** ha comenzado a modificar la distribución de las indicaciones, especialmente desplazando a la edad materna como motivo principal. Esta evolución merece ser analizada con detalle en estudios longitudinales futuros, para evaluar el impacto real del TPNI en la indicación de pruebas invasivas.

9.1.9. Evolución y Distribución de las pruebas Genéticas Aplicadas: De la Citogenética a la Secuenciación del Exoma

9.1.9.1. Análisis de los Cariotipos Realizados en el Programa de Diagnóstico Prenatal (1994–2024)

El análisis de los resultados citogenéticos fetales se basa en una muestra total de 15.108 procedimientos invasivos, de los cuales se dispone de un resultado válido del cariotipo en **15.000 casos (99,3%)**, mientras que en **108 (0,7%)** el dato está ausente y ha sido tratado como valor nulo (*missing data*). En consecuencia, los análisis siguientes se han realizado exclusivamente sobre los casos con dato disponible para esta variable (n = 15.000).

9.1.9.1.1. Análisis Global de los Cariotipos realizados

Como podemos observar en la **Tabla 19 y la Figura 16**, de los casos con dato disponible, el **88,20% (n = 13.230)** presentaron un cariotipo normal, mientras que en **7,29% (n = 1.094)** se identificaron anomalías citogenéticas. El resultado fue no concluyente en el **1,32% (n = 198)**, y en el **3,19% (n = 478)** el análisis no llegó a realizarse tras el procedimiento.

Tabla 19. Distribución de los resultados globales del cariotipo fetal

Clasificación	Frecuencia	Porcentaje	% Válido	% Acumulado
Cariotipo Anormal	1094	7.24	7.29	7.29
Cariotipo Normal	13230	87.57	88.20	95.49
No Concluyente	198	1.31	1.32	96.81
No Realizado	478	3.16	3.19	100.00
Ausente	108	0.71		

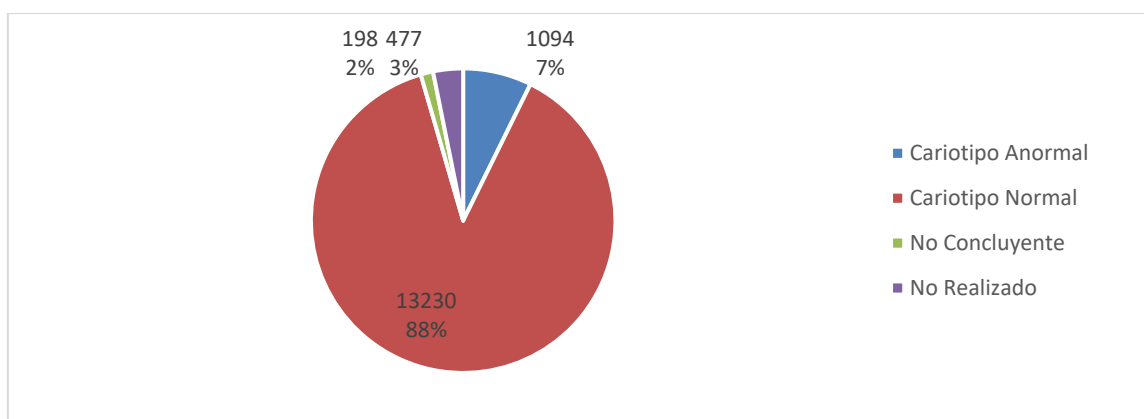


Figura 16. Distribución de los resultados globales del cariotipo fetal

9.1.9.1.2. Evolución anual de los resultados del estudio citogenético fetal (1994–2024).

Con el objetivo de valorar la evolución temporal del rendimiento del cariotipo fetal dentro del programa de diagnóstico prenatal, se analizó la distribución anual de resultados entre 1994 y 2024. Los datos se expresan como porcentaje de cada categoría diagnóstica (cariotipo normal, anormal, no concluyente y no realizado) sobre el total anual de técnicas invasivas realizadas. Durante las dos primeras décadas de seguimiento (1994–2018), el patrón fue relativamente estable. La gran mayoría de los estudios obtenían un resultado concluyente: en torno al **88–94% eran cariotipos normales**, y entre el **5 y el 9%** revelaban **alteraciones cromosómicas**. Las tasas de cariotipos no concluyentes o no realizados se mantenían por debajo del 2% anual (ver **Tabla 20**)

A partir de **finales de 2019 (Figura 17)**, se introdujo un cambio sustancial en el protocolo diagnóstico, en coordinación con el Servicio de Genética. Desde entonces, se adoptó un enfoque escalonado basado en:

- **QF-PCR** como primera línea diagnóstica.
- **Array-CGH** solo en casos con indicación clínica/ecográfica si la QF-PCR resultaba negativa.
- **Cariotipo convencional** únicamente en los casos con QF-PCR patológica.

Este nuevo algoritmo supuso una **reducción deliberada del número de cariotipos realizados**, ya que muchos casos con QF-PCR normal no requerían estudios citogenéticos adicionales. Esta transformación se refleja claramente en los datos a partir de 2020, con un **aumento progresivo de los casos categorizados como “no realizado”** (63,2% en 2020, 74,0% en 2024), y una **caída correlativa en la proporción de cariotipos normales**, como se muestra en la **Figura 18**.

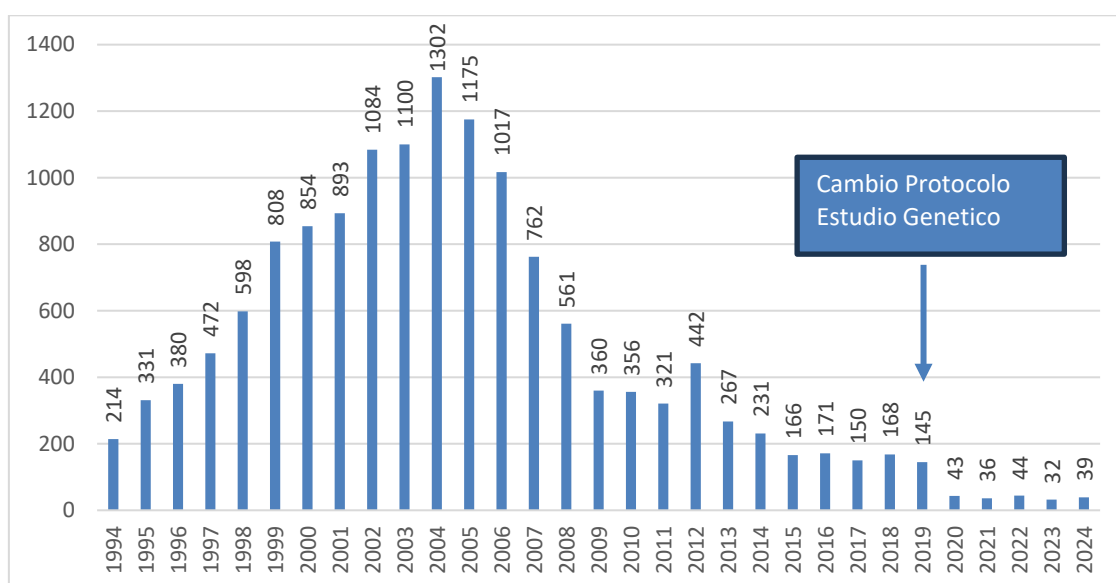


Figura 17. Evolución anual del número de cariotipos fetales realizados (1994–2024)

Tabla 20. Evolución valor absoluto y porcentual anual de los resultados del cariotipo fetal (1994–2024).

Año	Cariotipo Anormal		Cariotipo Normal		No Concluyente		No Realizado		Total, Cariotipo
1994	16	7,48%	194	90,65%	4	1,87%		0,00%	214
1995	13	3,93%	311	93,96%	7	2,11%		0,00%	331
1996	31	8,16%	335	88,16%	14	3,68%		0,00%	380
1997	30	6,36%	435	92,16%	7	1,48%		0,00%	472
1998	33	5,52%	557	93,14%	8	1,34%		0,00%	598
1999	42	5,20%	764	94,55%	2	0,25%		0,00%	808
2000	46	5,39%	790	92,51%	18	2,11%		0,00%	854
2001	47	5,26%	827	92,61%	19	2,13%		0,00%	893
2002	55	5,07%	1026	94,65%	3	0,28%		0,00%	1084
2003	47	4,27%	1034	94,00%	19	1,73%		0,00%	1100
2004	49	3,76%	1245	95,62%	8	0,61%		0,00%	1302
2005	54	4,60%	1119	95,23%	2	0,17%		0,00%	1175
2006	53	5,21%	951	93,51%	13	1,28%		0,00%	1017
2007	54	7,09%	707	92,78%	1	0,13%		0,00%	762
2008	47	8,38%	512	91,27%	2	0,36%		0,00%	561
2009	24	6,63%	327	90,33%	9	2,49%	2	0,55%	362
2010	35	9,83%	317	89,04%	4	1,12%		0,00%	356
2011	23	7,17%	297	92,52%	1	0,31%		0,00%	321
2012	42	9,48%	394	88,94%	6	1,35%	1	0,23%	443
2013	31	11,57%	233	86,94%	3	1,12%	1	0,37%	268
2014	34	14,72%	193	83,55%	4	1,73%		0,00%	231
2015	30	18,07%	135	81,33%	1	0,60%		0,00%	166
2016	28	16,28%	141	81,98%	2	1,16%	1	0,58%	172
2017	37	24,67%	111	74,00%	2	1,33%		0,00%	150
2018	31	18,13%	128	74,85%	9	5,26%	3	1,75%	171
2019	22	13,75%	109	68,13%	14	8,75%	15	9,38%	160
2020	22	18,80%	19	16,24%	2	1,71%	74	63,25%	117
2021	29	21,01%	5	3,62%	2	1,45%	102	73,91%	138
2022	32	26,02%	7	5,69%	5	4,07%	79	64,23%	123
2023	29	23,97%	1	0,83%	2	1,65%	89	73,55%	121
2024	28	18,67%	6	4,00%	5	3,33%	111	74,00%	150
Total	1094	7,29%	13230	88,20%	198	1,32%	478	3,19%	15000

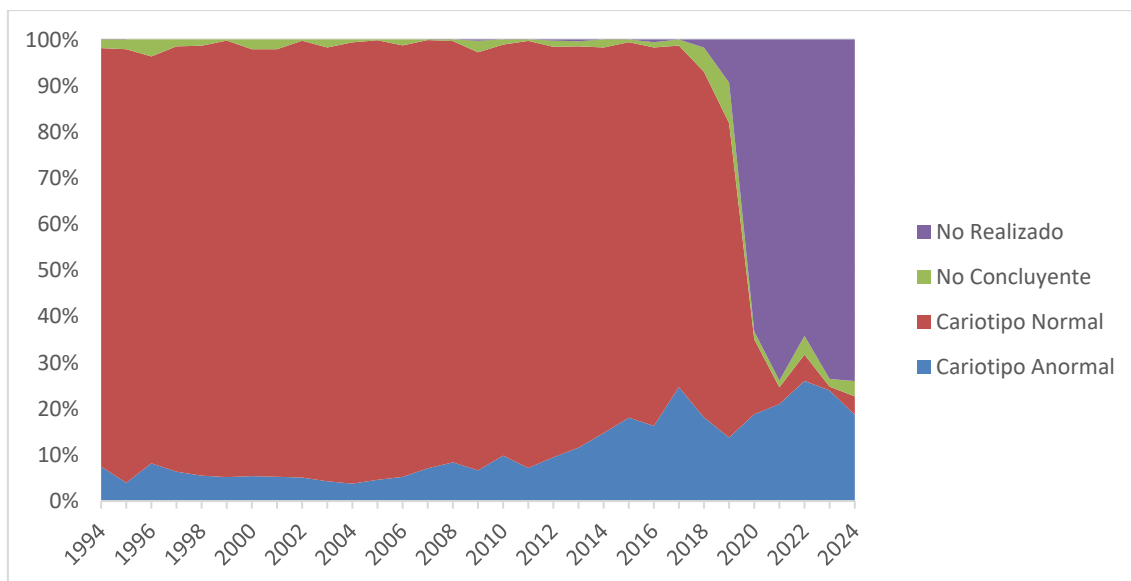


Figura 18. Evolución porcentual anual de los resultados del cariotipo fetal (1994–2024). Se aprecia el impacto del nuevo protocolo diagnóstico instaurado en 2019, con descenso de cariotipos normales y aumento de la categoría "no realizado".

Esta transición no refleja una pérdida de calidad diagnóstica, sino una **adecuación del abordaje genético prenatal a los estándares actuales**, optimizando tiempos de respuesta y racionalizando recursos. El análisis longitudinal muestra cómo las políticas asistenciales tienen un impacto directo y medible en la dinámica de los procedimientos realizados.

9.1.9.1.3. Análisis de los resultados citogenéticos normales

Del total de **15.000 procedimientos invasivos** con resultado válido, **13.230 estudios (88,2%)** mostraron un **cariotipo fetal normal**, lo que representa la gran mayoría de los estudios concluyentes obtenidos mediante técnicas citogenéticas.

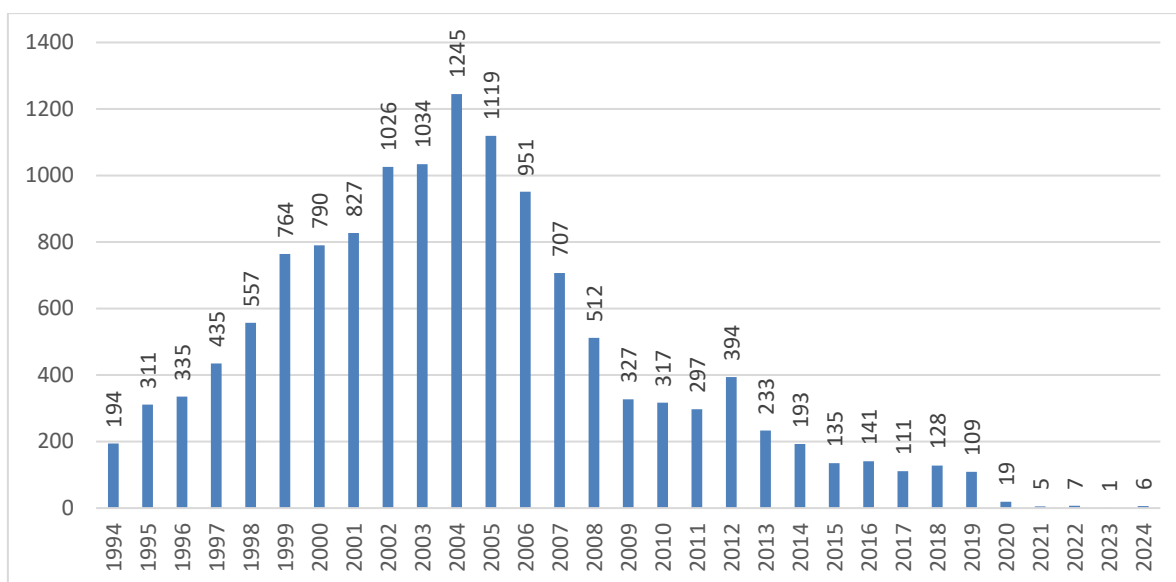


Figura 19. Distribución anual de los cariotipos normales (1994–2024).

Durante el periodo comprendido entre **1994 y 2019**, la tasa anual de cariotipos normales se mantuvo estable, oscilando entre el **88% y el 95% anual**, con variaciones mínimas entre años (ver **Figura 19**).

A partir de **2020**, coincidiendo con la implementación del nuevo protocolo diagnóstico (QF-PCR como primera línea), se observó un **descenso progresivo en la proporción de cariotipos normales**, hasta alcanzar valores mínimos en los últimos años del registro (por ejemplo, **4% en 2024**). Este descenso no refleja un aumento de la patología cromosómica, sino que es consecuencia de la **reducción intencionada del número de cariotipos solicitados** cuando la QF-PCR no muestra alteraciones.

La Distribución por sexo fetal en cariotipos normales (Figura 20)

En los 13.200 casos con cariotipo normal codificado como fórmula genética (46,XX / 46,XY), se observó una distribución equilibrada entre sexos:

- **46,XX (femenino):** 6.409 casos (48,6%)
- **46,XY (masculino):** 6.791 casos (51,4%)

Este reparto es congruente con la distribución esperada en la población general, sin evidencia de sesgo.

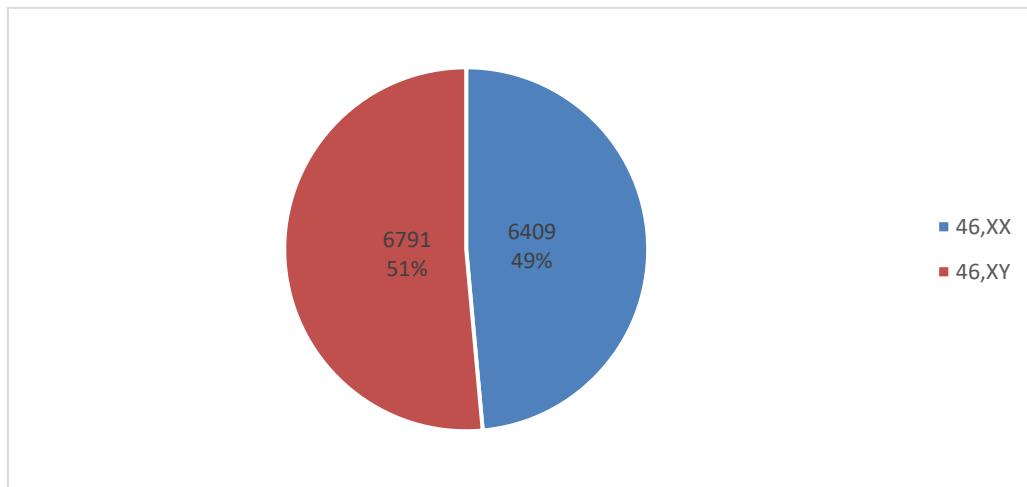


Figura 20. Distribución de cariotipos normales según el sexo cromosómico (n = 13.200)

9.1.9.1.4. Análisis de los resultados citogenéticos anormales

En el análisis de los resultados citogenéticos anormales observamos que, del total de 15.000 estudios con cariotipo fetal válido, **1.094 casos (7,29%)** presentaron anomalías cromosómicas. Esta cifra global sitúa la tasa de anomalías cromosómicas dentro de los rangos esperados para poblaciones seleccionadas.

La **evolución anual del número absoluto de cariotipos anormales** muestra tres fases diferenciadas (**Figura 21**):

1. Una fase inicial de crecimiento progresivo (1994–2005), con incremento paralelo al desarrollo del programa y al número total de técnicas invasivas realizadas.
2. Una fase de estabilización relativa (2004–2018), con variaciones interanuales moderadas.
3. Una fase reciente (2019–2024) con menor volumen absoluto de diagnósticos, coincidiendo con la implementación de nuevas estrategias diagnósticas

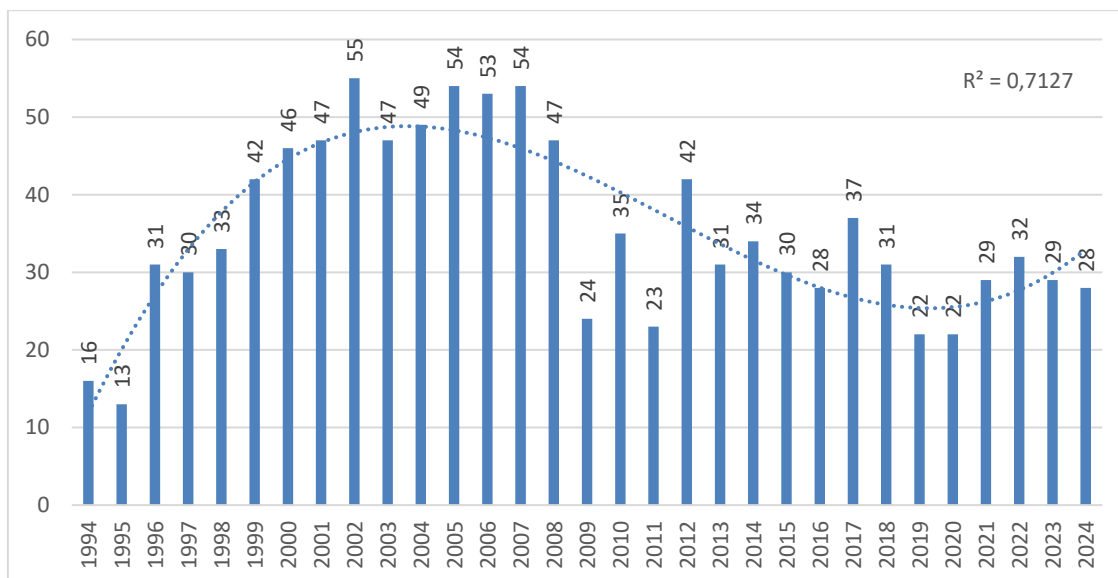


Figura 21. Evolución anual del número de cariotipos anormales detectados (1994–2024)

Respecto a la proporción entre los cariotipos normales y los anormales. Más allá del número absoluto, el análisis de la **relación de cariotipos anormales respecto a los normales por año** permite valorar el rendimiento diagnóstico del programa. En los primeros años, esta proporción se mantuvo estable en torno al 4–7%. Sin embargo, a partir de 2015 se observa un incremento progresivo de la tasa, alcanzando un **máximo del 26,0% en 2022** (Figura 22).

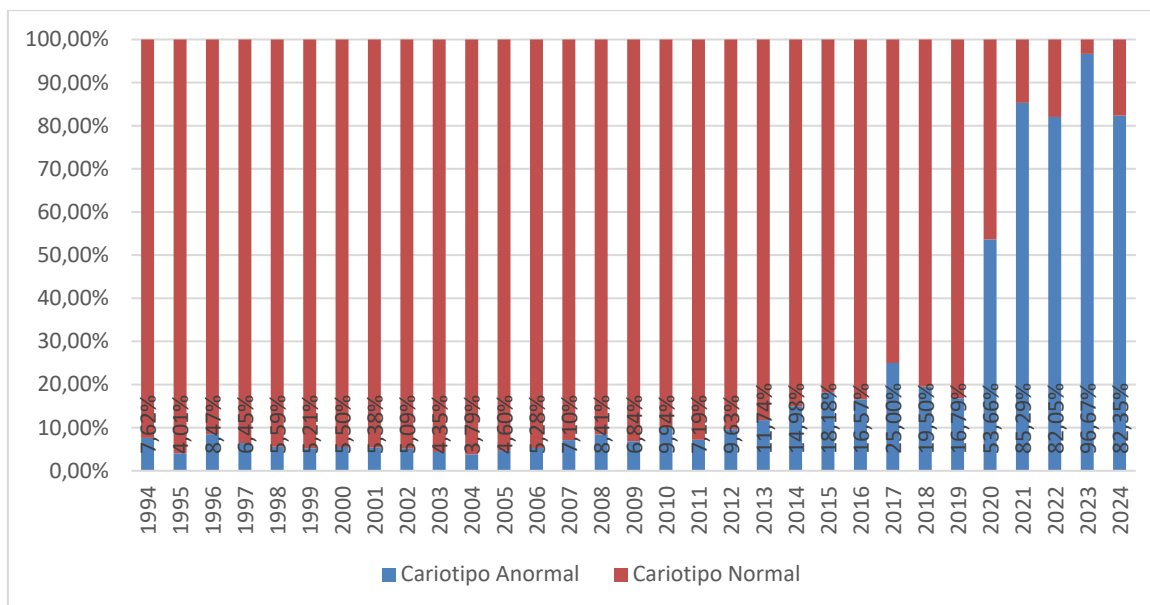


Figura 22. Proporción de Cariotipos anormales frente a los normales (1994-2024)

Este hallazgo sugiere una **mejora notable en la eficiencia del programa**, con una mayor capacidad para seleccionar embarazos con mayor probabilidad de anomalía cromosómica. Es decir, **aunque se realizan menos técnicas, se hacen con mejor indicación**, lo que se traduce en una mayor rentabilidad diagnóstica.

Para analizar la evolución desde una doble perspectiva (asistencial y poblacional) como podemos ver en la

Tabla 21 se calcularon dos indicadores complementarios:

- **Tasa de cariotipos anormales sobre técnicas invasivas (%)**
- **Tasa de cariotipos anormales sobre número de partos anuales (‰)**

Tabla 21. Evolución anual de la tasa de cariotipos anormales detectados entre 1994 y 2024.

(comparación entre el porcentaje respecto a técnicas invasivas y la tasa por mil nacimientos)

Año	Tasa cariotipos anormales N.º TI (%)	Tasa cariotipos anormales N.º partos (‰)
1994	7,48	2,54
1995	3,92	2,15
1996	8,05	5,23
1997	6,36	5,00
1998	5,49	5,76
1999	5,13	7,00
2000	5,38	7,44
2001	5,25	7,78
2002	5,05	8,76
2003	4,24	6,75
2004	3,75	6,77
2005	4,58	7,33

2006	5,16	7,25
2007	7,02	7,41
2008	8,27	6,75
2009	6,54	3,74
2010	9,75	5,79
2011	7,03	4,04
2012	9,42	7,94
2013	11,48	6,40
2014	14,41	7,29
2015	17,44	6,93
2016	16,28	6,71
2017	23,57	8,76
2018	18,13	7,61
2019	13,75	5,82
2020	18,80	4,71
2021	20,86	6,14
2022	26,02	6,77
2023	23,97	5,96
2024	18,67	5,87

Como observamos en la **Figura 23**, la **tasa sobre técnicas invasivas** muestra una tendencia ascendente clara desde 2013, lo que indica un perfeccionamiento progresivo del proceso de selección de gestantes candidatas a estudio invasivo. Este aumento es especialmente marcado tras el cambio de protocolo instaurado a finales de 2019, que estableció la **QF-PCR como técnica inicial y el cariotipo solo en casos con hallazgos positivos**. En este contexto, el rendimiento de las técnicas invasivas se optimiza, seleccionando gestantes con mayor riesgo real.

Por otro lado, la **tasa ajustada por partos** se mantiene relativamente estable a lo largo de los 30 años analizados (entre 5 y 8 por mil). Esto refleja que **la incidencia de anomalías cromosómicas en la población obstétrica no ha cambiado significativamente**, y que la reducción en el número de técnicas no ha supuesto una disminución en la capacidad diagnóstica global del programa.

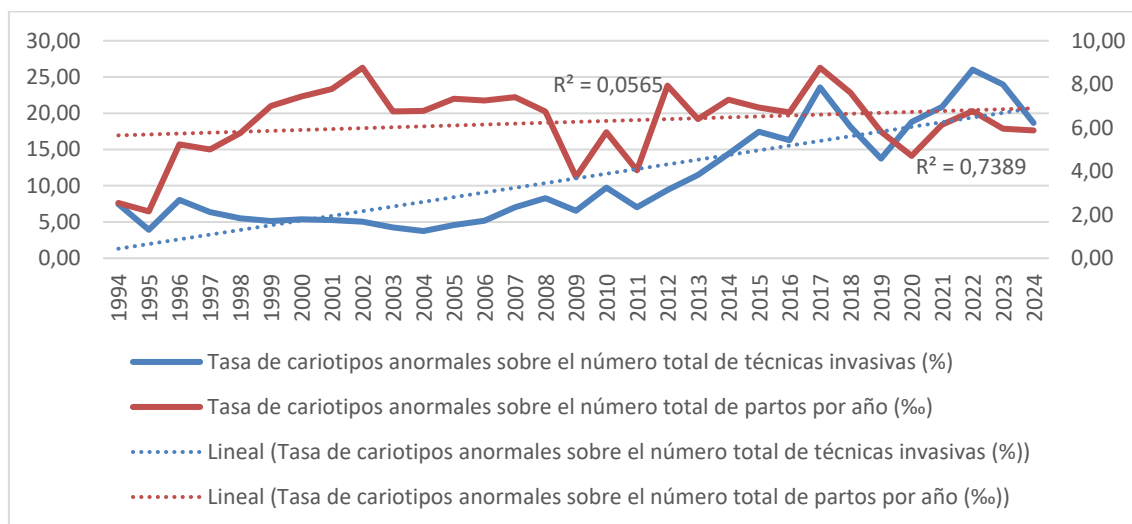


Figura 23. Comparación de tasas de cariotipos anormales: proporción sobre técnicas invasivas (%) y partos anuales (‰)

Aunque una lectura superficial podría sugerir una caída en el rendimiento por la reducción del número absoluto de cariotipos anormales en los últimos años, el análisis ajustado desmiente esta percepción. De hecho, los datos confirman que **la eficiencia diagnóstica ha mejorado**. A menor número de técnicas, mayor rendimiento diagnóstico, lo que refleja un avance en la capacidad del programa para identificar con mayor precisión qué gestaciones realmente requieren un estudio genético invasivo.

Además, la **estabilidad de la tasa por partos** sugiere que **no se está perdiendo capacidad de detección en la población general**.

Este comportamiento es coherente con una **transición hacia un modelo de medicina fetal más dirigido, menos invasivo y más eficiente**, en el que las técnicas clásicas siguen jugando un papel esencial, pero enmarcado dentro de una estrategia más moderna y racionalizada.

9.1.9.1.5. Evaluación de las diferentes anomalías cromosómicas detectadas en los resultados citogenéticos anormales.

De los 15.000 estudios citogenéticos prenatales realizados mediante técnicas invasivas, un total de **1.094 casos (7,29%)** presentaron **alteraciones cromosómicas**, del análisis permitió clasificar las anomalías cromosómicas detectadas en cinco grandes categorías: **alteraciones numéricas, alteraciones estructurales, mosaicismos cromosómicos, alteraciones combinadas numéricas y estructurales y hallazgos no codificados**. La distribución de frecuencias y proporciones relativas se recoge y se representa visualmente en la **Figura 24**

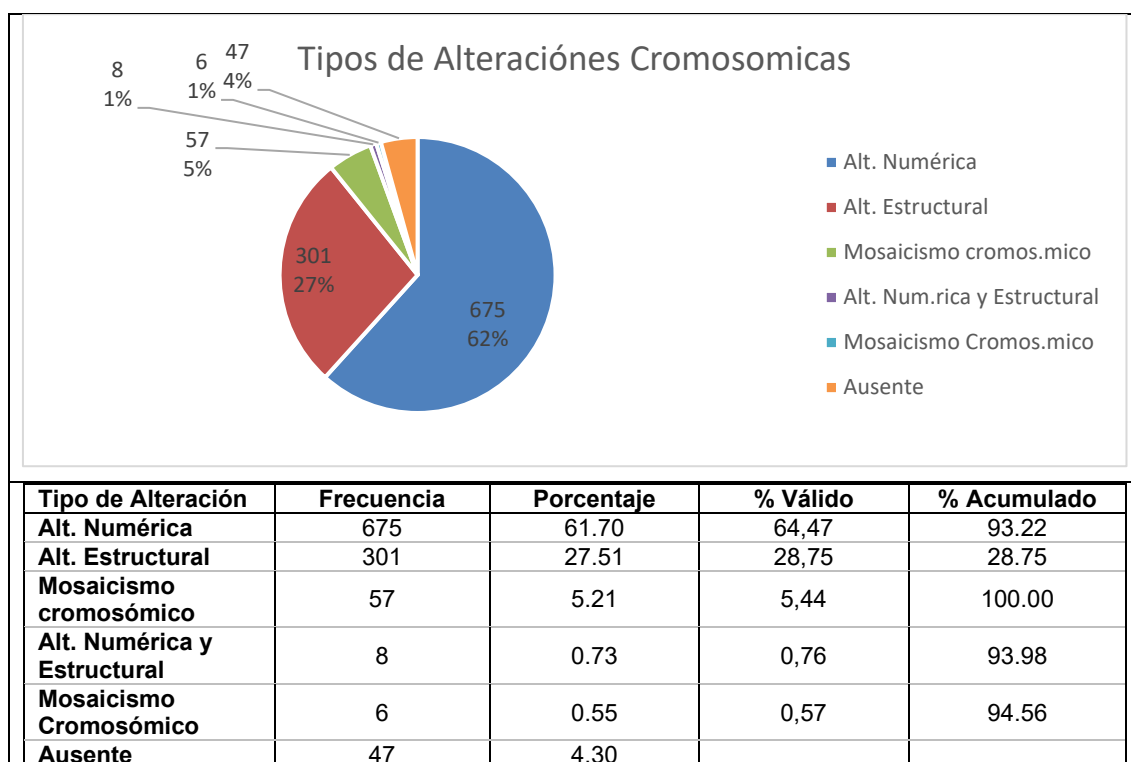


Figura 24. Distribución porcentual de los tipos de anomalías cromosómicas detectadas (n = 1.094).

La **alteración más frecuente** fue la **anomalía cromosómica numérica**, presente en **675 casos**, lo que representa el **61,70% del total de anomalías** y un **64,47% de los casos con clasificación válida**. Este hallazgo es coherente

con la literatura, donde las aneuploidías (especialmente las trisomías 21, 18 y 13) constituyen el principal grupo etiológico en diagnóstico prenatal invasivo.

Las **alteraciones estructurales** representaron el segundo grupo en frecuencia, con **301 casos (27,51% del total; 28,75% de los válidos)**. Esta categoría incluye tanto reordenamientos balanceados como desbalanceados, e incorpora variantes frecuentes como **inversiones pericéntricas** o **translocaciones robertsonianas**.

El **mosaicismo cromosómico** se detectó en **57 casos**, representando un **5,21% del total y 5,44% de los casos válidos**, con predominio de mosaicos de tipo III. Las **alteraciones combinadas numéricas y estructurales** fueron menos comunes, con apenas **8 casos (0,73%)**. Finalmente, **6 registros (0,55%)** se codificaron como **mosaicismo cromosómico sin subclasificación específica**, y **47 casos (4,30%)** no pudieron ser clasificados por ausencia de datos o inconsistencias en el registro.

Esta distribución pone de manifiesto el peso predominante de las **aneuploidías como principal hallazgo patológico** en las técnicas invasivas, seguido por un número significativo de **reordenamientos cromosómicos estructurales**. La frecuencia de **mosaicismos**, aunque menor, es clínicamente relevante por su complejidad diagnóstica y la necesidad de evaluación caso a caso.

9.1.9.1.5.1. Alteraciones numéricas

Las **alteraciones cromosómicas numéricas** como observamos en la **Tabla 22** constituyeron el hallazgo más frecuente entre los cariotipos anormales, detectándose en **676 casos**, lo que representa el **61,79% del total de anomalías citogenéticas**. Este grupo incluye tanto **aneuploidías comunes** como **poliploidías**, **monosomías**, **polisomías**, así como la presencia de **cromosomas marcadores** y casos únicos de **tetrasomía**.

Tabla 22. Proporción de alteraciones cromosómicas numéricas respecto al total de anomalías cromosómicas

Alt. Numérica	676	61,79%
Trisomía	595	54,39%
Tetrasomía	1	0,09%
Polisomías	2	0,18%
Poliploidías	29	2,65%
Monosomía	39	3,56%
Cromosoma Marcador	9	0,82%
(en blanco)	1	0,09%

En la Figura 25, se observa la distribución de los tipos de alteraciones cromosómica numéricas encontradas en nuestro estudio.

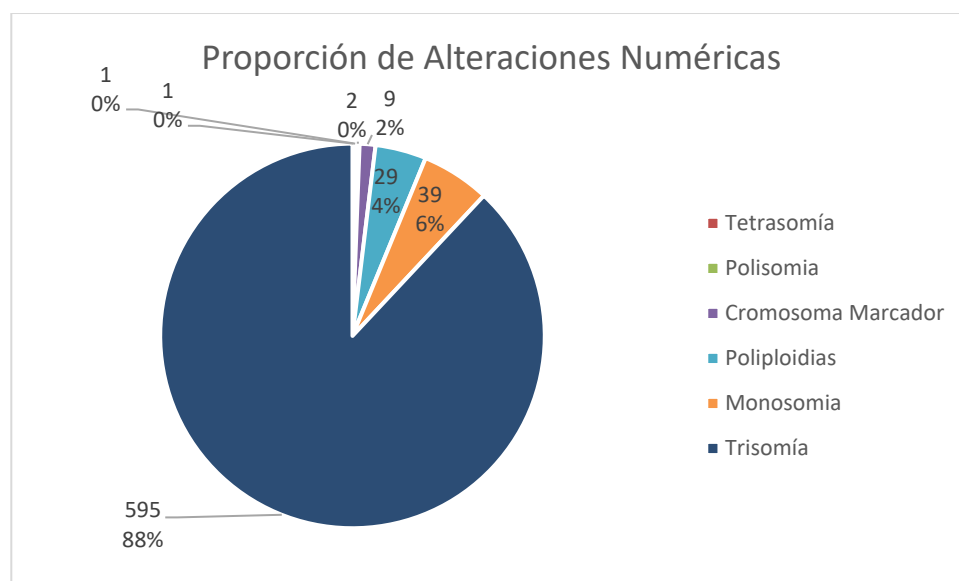


Figura 25. Distribución de las alteraciones cromosómicas numéricas

9.1.9.1.5.1.1. Trisomías

Las **trisomías** representaron el subtipo más frecuente entre las alteraciones numéricas, con **595 casos (54,39% del total de cariotipos anormales y 87,9% de las alteraciones numéricas)**.

Como podemos ver en la **Figura 26** la **T21 (síndrome de Down)** fue la más prevalente, con **430 casos (39,3%)**, en línea con lo descrito en la literatura y con los resultados esperados tras cribado prenatal. Le siguieron la **T18 (síndrome de Edwards)** con 90 casos (8,14%) y la **T13 (síndrome de Patau)** con 29 casos (2,65%), ambas asociadas a fenotipos graves y alta sospecha ecográfica.

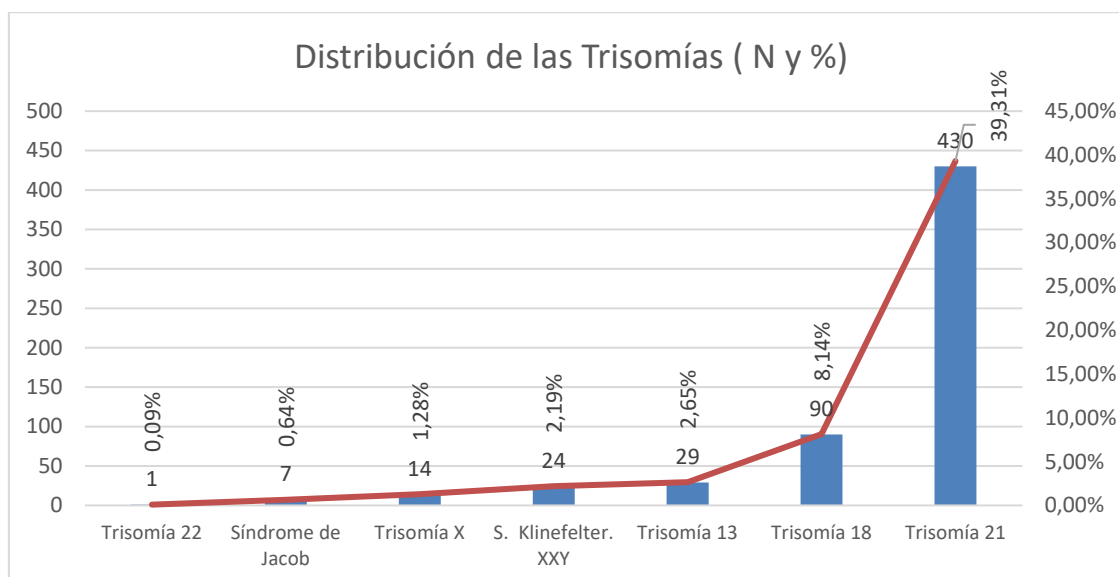


Figura 26. Distribución de las trisomías detectadas: frecuencia absoluta y porcentaje sobre el total de anomalías cromosómicas (n = 1.094).

Se identificaron además **trisomías sexuales**, como **síndrome de Klinefelter (24 casos)**, **trisomía X (14 casos)** y **síndrome de Jacob (7 casos)**, así como un único caso de **trisomía 22**. Aunque menos frecuentes, estas aneuploidías mantienen relevancia clínica, sobre todo en el contexto del asesoramiento genético.

En conjunto, estos hallazgos subrayan la **vigencia de las trisomías como principal causa de diagnóstico citogenético anómalo prenatal**, especialmente la T21, que sigue siendo el eje central de las estrategias de cribado y las indicaciones de técnicas invasivas.

9.1.9.1.5.1.2. Monosomías

Se documentaron **39 casos (3,56%)** de **monosomía**, todos correspondientes al **síndrome de Turner (45,X0)**. Este hallazgo es típico del diagnóstico prenatal, especialmente en fetos con hallazgos ecográficos como **higroma quístico, hidrops fetal o disgenesia gonadal sospechada**.

9.1.9.1.5.1.3. Poliploidías

Se identificaron **29 casos (2,65%)** de **poliploidía**, fundamentalmente **triploidías**, que suelen asociarse a fenotipos malformativos severos o abortos espontáneos precoces. La presencia de **tetraploidía** fue excepcional, con un único caso registrado (0,09%).

9.1.9.1.5.1.4. Polisomías

Se detectaron **2 casos (0,18%)** de **polisomías X**, sin otras alteraciones adicionales. Este tipo de hallazgos suelen tener escasa expresión clínica en el periodo prenatal, aunque pueden tener implicaciones en el neurodesarrollo postnatal.

9.1.9.1.5.1.5. Cromosomas marcadores

Se documentaron **9 casos (0,82%)** con presencia de **cromosomas marcadores supernumerarios**, considerados de significado incierto si no se acompaña de otras alteraciones fenotípicas o estructurales. Estos casos suelen requerir estudios moleculares adicionales (como FISH o array-CGH) para su caracterización.

9.1.9.1.5.1.6. Casos no codificados

Finalmente, se registró **1 caso (0,09%)** sin subclasificación asignada ("en blanco"), mantenido en la base de datos por coherencia con el total.

9.1.9.1.5.2. Alteraciones estructurales

Del total de 1.094 cariotipos anormales identificados en el periodo de estudio, **300 casos (27,42%)** correspondieron a **alteraciones cromosómicas estructurales (Figura 27)**, lo que las convierte en la segunda categoría más frecuente tras las anomalías numéricas. Estas alteraciones comprenden reordenamientos del material genético que afectan la estructura de uno o varios cromosomas, y pueden clasificarse, según su equilibrio genómico, en **estructurales balanceadas** o en **disbalance**. También se incluyen en este grupo otras variantes estructurales consideradas benignas o de significado incierto.

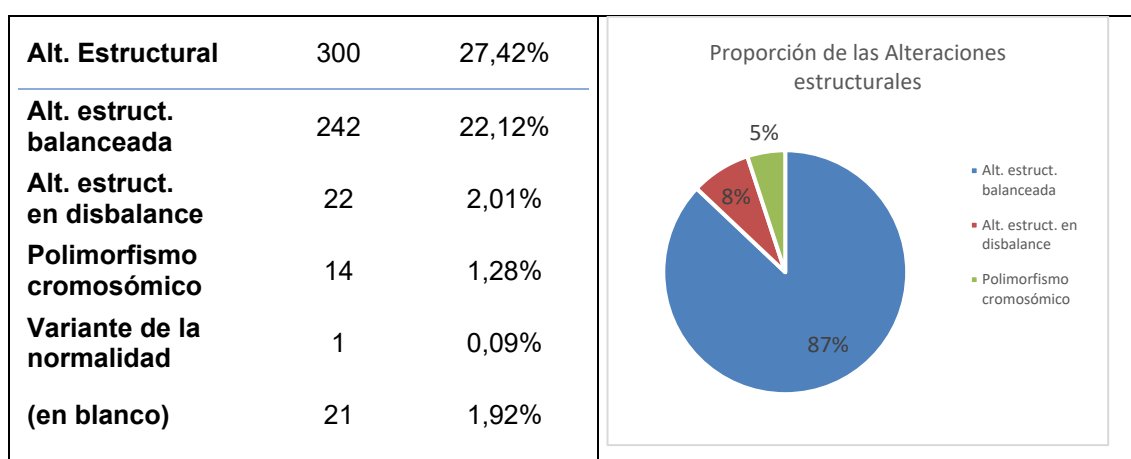


Figura 27. Distribución porcentual de las alteraciones cromosómicas estructurales detectadas en cariotipos fetales anormales.

9.1.9.1.5.2.1. Alteraciones estructurales balanceadas

Las **alteraciones balanceadas** fueron el subtipo más común, con **242 casos (22,12% del total de anomalías)**. Este grupo incluye reorganizaciones cromosómicas que no implican ganancia ni pérdida aparente de material genético, y que suelen estar asociadas a **riesgo reproductivo** más que a manifestaciones clínicas en el feto. Entre ellas destacan:

- **Inversiones pericéntricas**, muy prevalentes como hallazgo incidental en la población general.
- **Translocaciones robertsonianas** y **translocaciones recíprocas**, especialmente en portadores familiares.

- Casos complejos, como **translocación recíproca + inversión** o reordenamientos múltiples.

Aunque estructuralmente equilibradas, muchas de estas alteraciones fueron indicadas por antecedentes familiares, hallazgos ecográficos leves o cribados positivos, y en algunos casos llevaron a estudios de segregación parental para confirmar su origen.

9.1.9.1.5.2.2. Alteraciones estructurales en disbalance

Las **alteraciones en disbalance** se identificaron en **22 casos (2,01%)**, y conllevan pérdida o ganancia de material genético detectable mediante cariotipo. Estas incluyen:

- **Deleciones parciales** o intersticiales.
- **Duplicaciones y translocaciones no balanceadas.**
- Casos de **síndrome de Emanuel** y otros desequilibrios estructurales complejos.

Este tipo de anomalías suele tener mayor correlación clínica y con frecuencia se asocian a **malformaciones mayores detectadas ecográficamente**. La identificación de este tipo de reordenamientos puede justificar la ampliación del estudio mediante técnicas moleculares (como array-CGH) o el asesoramiento genético ampliado.

9.1.9.1.5.2.3. Polimorfismos cromosómicos

Se documentaron **14 casos (1,28%)** de **polimorfismos estructurales**, principalmente **variaciones en la cantidad de heterocromatina**, como **heterocromatina del Y** o variantes constitucionales en brazos cortos de cromosomas acrocéntricos. Estas son generalmente consideradas **variantes benignas**, sin repercusión clínica, aunque en ocasiones pueden motivar inquietud diagnóstica si no se cuenta con un estudio parental de referencia.

9.1.9.1.5.2.4. Variantes sin codificación específica

En **21 casos (1,92%)**, la alteración fue registrada como estructural sin que constara una subclasificación específica o con codificación ambigua (“en blanco”). Estas entradas se mantuvieron para integridad estadística, pero no se pudieron valorar desde un punto de vista interpretativo.

La identificación de **alteraciones cromosómicas estructurales en más de una cuarta parte de los cariotipos anómalos** subraya la necesidad de una **valoración sistemática de su equilibrio, origen y posible repercusión clínica**. Mientras que las variantes balanceadas pueden tener implicaciones exclusivamente reproductivas, las disbalanceadas tienen mayor impacto fenotípico, y su hallazgo suele modificar el manejo clínico y el pronóstico fetal.

9.1.9.1.5.3. Alteraciones combinadas

En **8 casos (0,73%)**, se documentaron **alteraciones combinadas numéricas y estructurales**, como la asociación de **T21 con inversión pericéntricas**, o **síndrome de Klinefelter** con reordenamiento estructural. Estas anomalías complejas requieren una interpretación conjunta con el fenotipo fetal y antecedentes familiares.

9.1.9.1.5.4. Mosaicismo cromosómico

Se identificaron **63 casos (5,76%)** de **mosaicismo cromosómico**, incluyendo combinaciones como **mosaico III**, **mosaico X0**, **T21 en mosaico** y otros mosaicos celulares de baja representación. Estos hallazgos plantean retos diagnósticos relevantes y, en ocasiones, requieren pruebas complementarias (FISH, array-CGH) para confirmar su significado clínico.

9.1.9.1.5.1. Variantes de la normalidad

Dos casos fueron clasificados como **polimorfismos cromosómicos**, específicamente **variantes de heterocromatina del cromosoma Y**, sin repercusión clínica reconocida. Este tipo de hallazgos se consideran **variantes benignas de la normalidad estructural** del cariotipo.

9.1.9.1.5.2. Casos no categorizados

Finalmente, **224 cariotipos (20,5%)** no contaban con una clasificación estructurada en el sistema de codificación utilizado. Este grupo incluye entradas genéricas como “mosaico”, “nivel II”, “variante normal” o simplemente cariotipo normal anotado en el campo de cariotipos anormales, así como algunos errores

de transcripción o duplicidad de entradas. Aunque no permiten análisis cualitativo detallado, se mantuvieron en el cómputo total por coherencia con el registro fuente.

La **T21 (síndrome de Down)** constituyó la alteración más prevalente dentro del conjunto de cariotipos anormales, seguida por otras aneuploidías frecuentes como **T18, T13 y Monosomía X**, y un conjunto más heterogéneo de anomalías estructurales. El hallazgo de **alteraciones estructurales balanceadas** en número considerable subraya la importancia de realizar **estudios de segregación parental**, especialmente en translocaciones recíprocas o inversiones, para determinar su relevancia clínica.

La presencia de **mosaicismos cromosómicos y cariotipos complejos** resalta la necesidad de abordajes integrados, que incluyan técnicas moleculares complementarias como QF-PCR, array-CGH o exoma prenatal, particularmente en casos con **fenotipo ecográfico atípico o evolución incierta**.

9.1.9.1.6. Análisis de los resultados citogenéticos no concluyentes:

Los “**cariotipos no concluyentes**” representan aquellos casos en los que, tras la obtención de la muestra por técnica invasiva, **no se obtiene un resultado citogenético válido**, ya sea por:

- Fracaso del cultivo celular.
- Contaminación materna.
- Degeneración celular.
- Pérdida o error en el procesamiento.
- Insuficiencia de muestra.

Estos casos constituyen una **complicación técnica** y representan un **indicador sensible de la calidad del proceso diagnóstico invasivo**, tanto en la fase de obtención como en la de procesamiento y análisis de la muestra.

Durante el periodo 1994–2024, se identificó una **tasa global de cariotipos no concluyentes del 1,32%**, sobre un total de 15.000 estudios citogenéticos. El **análisis anual de esta tasa** (Figura 28) muestra un comportamiento mayoritariamente estable con valores generalmente **por debajo del 2%** durante más de dos décadas.

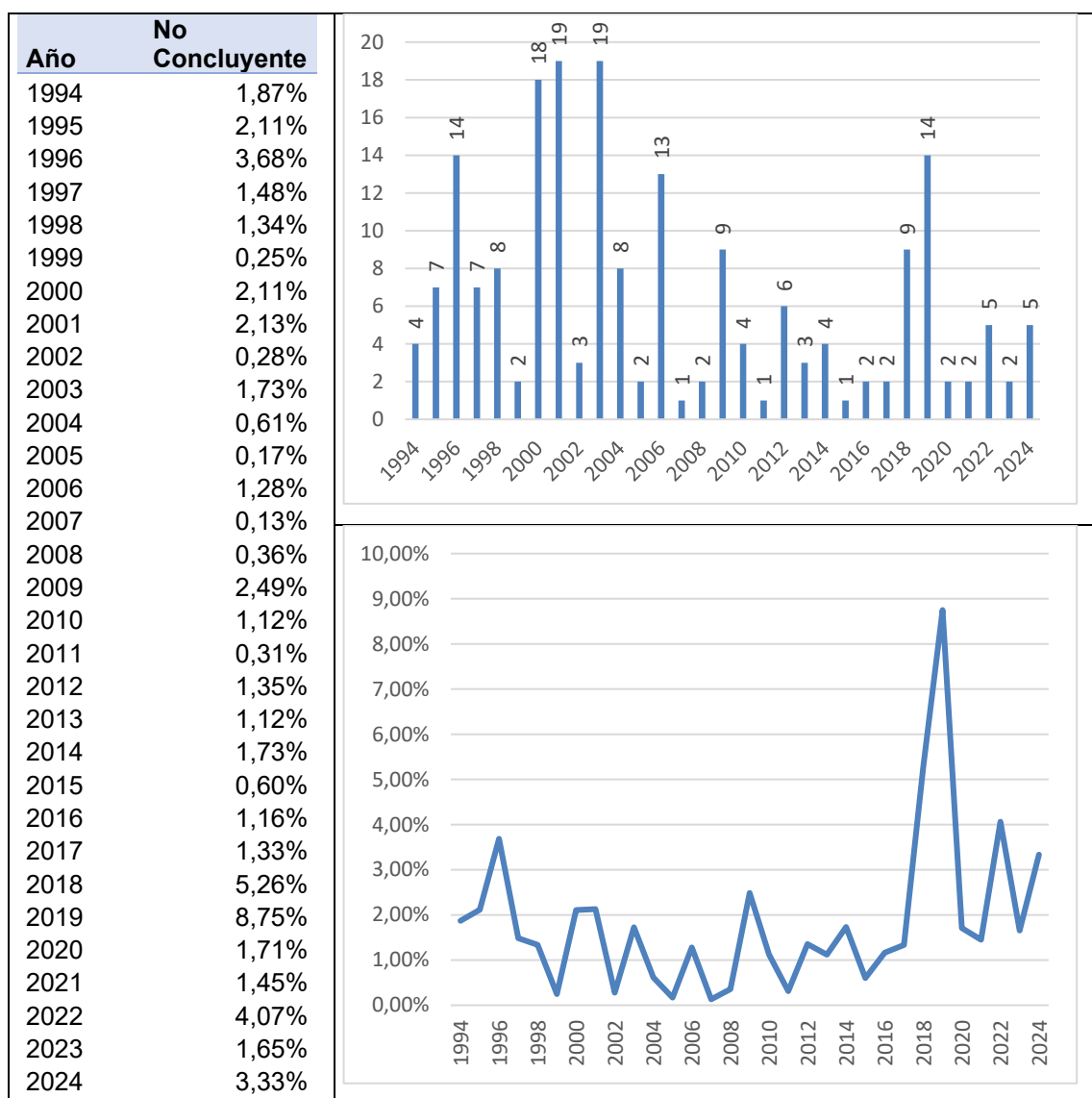


Figura 28. Evolución anual de los cariotipos no concluyentes (1994–2024): número absoluto y porcentaje sobre técnicas invasivas.

- Tabla anual de cariotipos no concluyentes
- Gráfica número absoluto de cariotipos no concluyentes por año.
- Gráfica porcentaje de cariotipos no concluyentes respecto al total de técnicas invasivas por año.

En el análisis temporal, pueden observarse algunos **picos aislados**, como en **1996 (3,68%)**, **2001 (2,13%)**, y especialmente en **2019**, donde la tasa alcanzó su máximo histórico (**8,75%**). Este valor corresponde al año inmediatamente anterior al cambio de protocolo que introdujo la **QF-PCR como técnica inicial**, lo que pudo generar un incremento transitorio en los fallos del método tradicional.

Posteriormente, se observó una clara **recuperación de la calidad técnica**, con valores por debajo del 2% en los años 2020, 2021 y 2023, aunque con un nuevo ascenso puntual en 2022 (4,07%) y 2024 (3,33%). La **tendencia general**,

no obstante, continúa siendo favorable, sin evidencias de deterioro estructural en la capacidad técnica del programa.

Este análisis refuerza que el diagnóstico citogenético invasivo se ha mantenido con **niveles de calidad aceptables**, y que las tasas elevadas de no informatividad han sido **excepcionales y aisladas**, probablemente atribuibles a circunstancias organizativas o logísticas específicas.

9.1.9.1.7. Análisis comparativo de resultados por tipo de técnica invasiva

Durante el periodo 2008–2024 se analizaron los resultados citogenéticos obtenidos mediante **AC y BVC transcervical**, permitiendo evaluar la eficiencia y rendimiento de cada técnica (**Tabla 23**).

El resultado global muestra que el **13,07% de los estudios fueron anormales**, el **73,24% normales**, el **1,75% no concluyentes**, y el **11,94% no realizados**.

Al analizar los resultados por técnica, se evidencia que la **AC** presenta un patrón más estable a lo largo del tiempo, con tasas de diagnóstico de anomalías entre el 5–15% y bajos niveles de cariotipos no concluyentes. En cambio, la **BVC** muestra una **mayor variabilidad interanual**, con **tasas de anomalías citogenéticas superiores al 40% en algunos años**, junto con un porcentaje más elevado de estudios no concluyentes o no realizados.

Este patrón puede atribuirse tanto a la **mayor dificultad técnica de la biopsia**, como a su uso en gestaciones de **mayor riesgo genético o ecográfico en el primer trimestre**, donde se concentran indicaciones más complejas y urgentes.

A partir de 2020, se observa una **clara reducción en los estudios completados**, especialmente en AC, coincidiendo con la implementación de estrategias de diagnóstico escalonado basadas en QF-PCR, lo que se refleja en el aumento de estudios catalogados como “no realizados”. Este cambio organizativo ha supuesto una optimización de recursos y una selección más precisa de los casos en los que el cariotipo es necesario.

Tabla 23. Resultados anuales del estudio citogenético por tipo de técnica invasiva (2008–2024).

Etiquetas de fila	Cariotipo Anormal	Cariotipo Normal	No Concluyente	No Realizado
2008	8,38%	91,27%	0,36%	0,00%
Amniocentesis	7,05%	92,76%	0,19%	0,00%
Biopsia Transcervical	40,91%	54,55%	4,55%	0,00%
2009	6,63%	90,33%	2,49%	0,55%
Amniocentesis	5,70%	93,04%	0,95%	0,32%
Biopsia Transcervical	13,04%	71,74%	13,04%	2,17%
2010	9,86%	89,01%	1,13%	0,00%
Amniocentesis	7,98%	92,02%	0,00%	0,00%
Biopsia Transcervical	31,03%	55,17%	13,79%	0,00%
2011	7,17%	92,52%	0,31%	0,00%
Amniocentesis	5,80%	94,20%	0,00%	0,00%
Biopsia Transcervical	21,43%	75,00%	3,57%	0,00%
2012	9,50%	88,91%	1,36%	0,23%
Amniocentesis	6,17%	93,58%	0,00%	0,25%
Biopsia Transcervical	45,95%	37,84%	16,22%	0,00%
2013	11,57%	86,94%	1,12%	0,37%
Amniocentesis	11,07%	88,14%	0,79%	0,00%
Biopsia Transcervical	20,00%	66,67%	6,67%	6,67%
2014	14,72%	83,55%	1,73%	0,00%
Amniocentesis	13,30%	85,71%	0,99%	0,00%
Biopsia Transcervical	25,00%	67,86%	7,14%	0,00%
2015	18,07%	81,33%	0,60%	0,00%
Amniocentesis	13,04%	86,96%	0,00%	0,00%
Biopsia Transcervical	42,86%	53,57%	3,57%	0,00%
2016	16,28%	81,98%	1,16%	0,58%
Amniocentesis	13,10%	86,21%	0,00%	0,69%
Biopsia Transcervical	33,33%	59,26%	7,41%	0,00%
2017	24,49%	74,15%	1,36%	0,00%
Amniocentesis	19,67%	79,51%	0,82%	0,00%
Biopsia Transcervical	48,00%	48,00%	4,00%	0,00%
2018	18,18%	75,76%	4,24%	1,82%
Amniocentesis	12,98%	83,21%	2,29%	1,53%
Biopsia Transcervical	38,24%	47,06%	11,76%	2,94%
2019	13,84%	68,55%	8,18%	9,43%
Amniocentesis	9,90%	80,20%	0,99%	8,91%
Biopsia Transcervical	20,69%	48,28%	20,69%	10,34%
2020	18,97%	16,38%	1,72%	62,93%
Amniocentesis	9,59%	19,18%	0,00%	71,23%
Biopsia Transcervical	34,88%	11,63%	4,65%	48,84%
2021	21,01%	3,62%	1,45%	73,91%
Amniocentesis	14,63%	3,66%	0,00%	81,71%
Biopsia Transcervical	30,36%	3,57%	3,57%	62,50%
2022	26,45%	4,13%	4,13%	65,29%
Amniocentesis	15,19%	6,33%	2,53%	75,95%
Biopsia Transcervical	47,62%	0,00%	7,14%	45,24%
2023	23,97%	0,83%	1,65%	73,55%
Amniocentesis	16,00%	1,33%	0,00%	82,67%
Biopsia Transcervical	36,96%	0,00%	4,35%	58,70%
2024	18,67%	4,00%	3,33%	74,00%
Amniocentesis	9,18%	4,08%	0,00%	86,73%
Biopsia Transcervical	36,54%	3,85%	9,62%	50,00%
Total, general	13,07%	73,24%	1,75%	11,94%

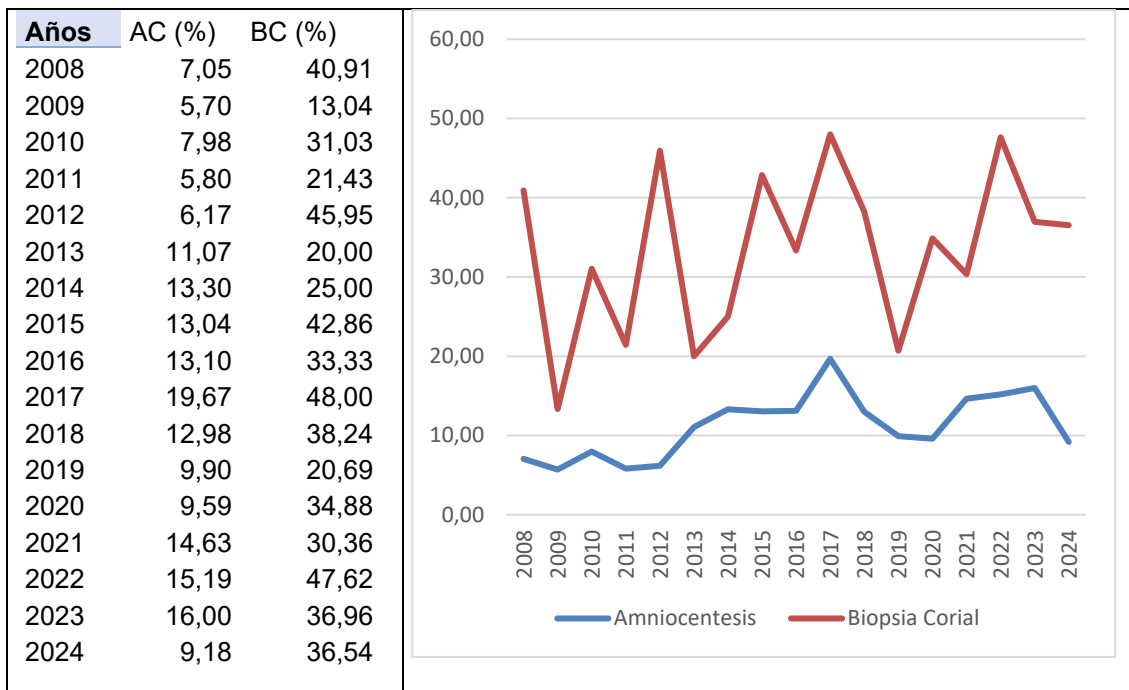


Figura 29.Comparación de la rentabilidad diagnóstica entre AC y BVC (2008–2024).

La **Figura 29** muestra la evolución anual del rendimiento diagnóstico de las dos principales técnicas invasivas utilizadas en el programa: **AC** y **BVC transcervical**. Se representa el porcentaje de cariotipos anormales detectados en cada técnica, calculado sobre el total de estudios citogenéticos realizados por año.

A lo largo del periodo analizado, la **BVC presenta sistemáticamente un porcentaje más elevado de cariotipos anormales**, superando el 30% en múltiples años. Esta mayor rentabilidad diagnóstica es coherente con su indicación predominante en el primer trimestre de gestación, especialmente en contextos de **alto riesgo** como hallazgos ecográficos sugestivos de anomalías o cribados combinados alterados.

Por otro lado, la **AC mantiene una tasa de cariotipos anormales más estable y moderada**, generalmente entre el 5% y el 15%. Esta técnica, utilizada de forma más amplia y en un rango más diverso de pacientes (incluyendo aquellas con riesgo intermedio), refleja un **perfil clínico más heterogéneo**, lo que se traduce en una menor proporción de hallazgos patológicos.

Estos datos ilustran la **diferencia en el rendimiento diagnóstico entre ambas técnicas**, determinada no solo por su capacidad técnica, sino fundamentalmente por el **tipo de paciente al que se aplica cada una**.

En la **Figura 30** se presenta la evolución anual del **porcentaje de cariotipos no concluyentes** según la técnica invasiva empleada: **AC** y **BVC transcervical**. Se considera un cariotipo no concluyente aquel en el que, tras la obtención de la muestra, **no se obtiene un resultado citogenético válido**, ya sea por fracaso del cultivo celular, degeneración celular, contaminación materna, error en el procesamiento o insuficiencia de muestra.

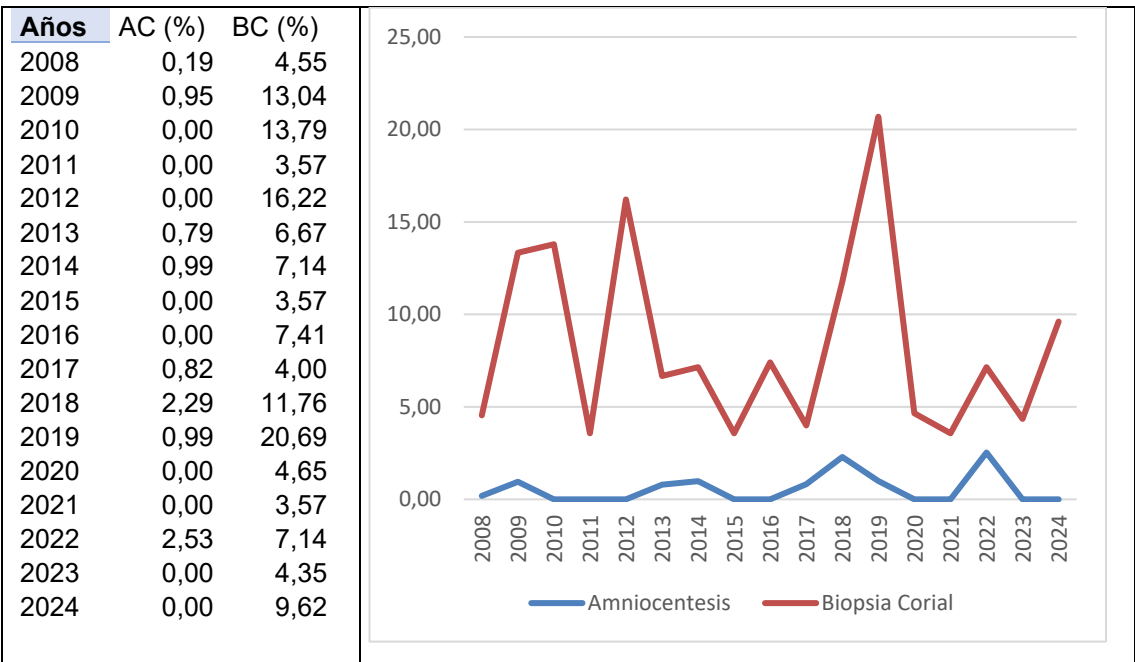


Figura 30. Porcentaje de cariotipos no concluyentes por técnica invasiva (2008–2024)

A lo largo del periodo analizado, la **AC ha mantenido tasas consistentemente bajas de resultados no concluyentes**, con valores cercanos al **0% en la mayoría de los años** y picos puntuales que **no superan el 2,5%**. Esto refleja una **elevada fiabilidad técnica**, estabilidad en la obtención de muestra y eficacia del cultivo en líquido amniótico.

En cambio, la **BVC** presenta una mayor variabilidad interanual, con **tasas significativamente más elevadas**, que alcanzan el **13,79% en 2010**, el **16,22% en 2012** y el **20,69% en 2019**. Esta mayor proporción de resultados no informativos puede atribuirse a factores como la **mayor complejidad técnica del procedimiento en el primer trimestre**, la menor cantidad de material

genético viable en algunas muestras coriales, o la mayor susceptibilidad de estas a alteraciones posterior a la obtención.

Pese a esta diferencia, se observa en años recientes una **tendencia a la reducción de no concluyentes** también en BVC, probablemente relacionada con la mejora de los protocolos de laboratorio y el uso complementario de técnicas moleculares como la QF-PCR, que en muchos casos **eliminan la necesidad de realizar cultivo citogenético convencional**.

En conjunto, estos datos refuerzan que la **AC sigue siendo una técnica de alta fiabilidad**, mientras que la **BVC, aunque más sensible, presenta un mayor riesgo de fallo diagnóstico**, hecho que debe valorarse en el proceso de toma de decisiones clínicas según el contexto gestacional.

9.1.10. Evaluación de los resultados de la QF-PCR en el diagnóstico prenatal invasivo (2008–2024)

9.1.10.1.1. Implementación de la QF-PCR en el diagnóstico prenatal invasivo (1994–2024)

En la **Figura 31** se representa la evolución anual de la solicitud de QF-PCR como herramienta diagnóstica complementaria en el estudio de muestras obtenidas por técnicas invasivas (AC y BVC).

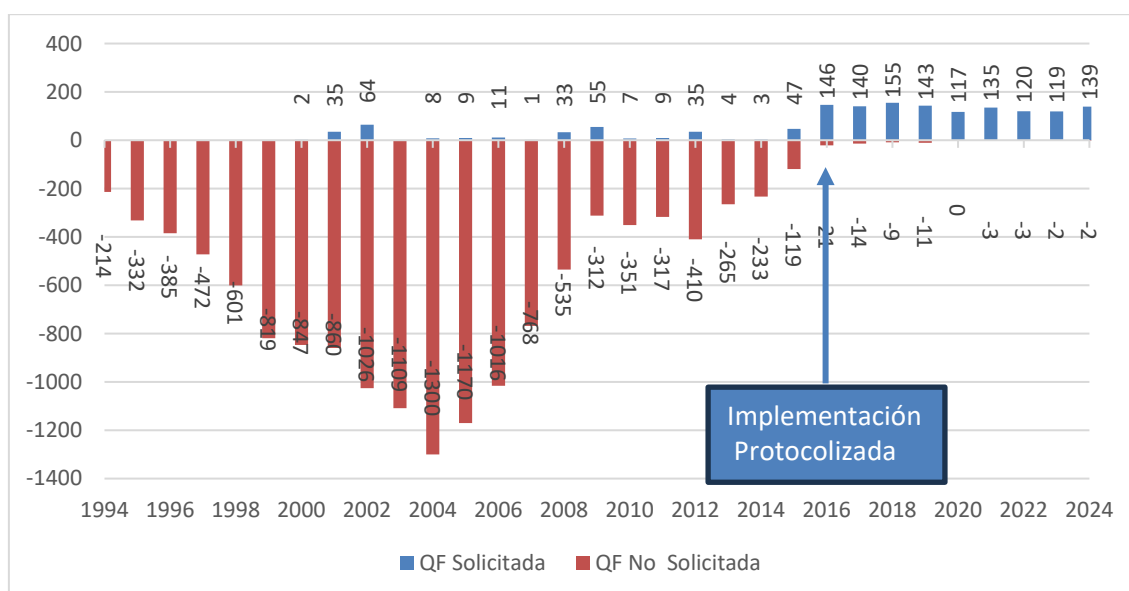


Figura 31. Número de técnicas invasivas con y sin solicitud de QF-PCR por año (1994–2024).

Durante los primeros años del programa (1994–2015), la QF-PCR se utilizaba de forma ocasional y selectiva, limitada a situaciones muy concretas. La estrategia diagnóstica estándar se basaba en el cultivo celular y cariotipo convencional como única herramienta citogenética.

Este enfoque cambió de forma sustancial a partir de 2016, cuando, en acuerdo con el Servicio de Genética, se estableció la realización sistematizada y protocolizada de QF-PCR en todas las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal. Esta técnica molecular fue incorporada de forma universal tanto por su capacidad para ofrecer un diagnóstico rápido y precoz de las aneuploidías más

relevantes (T13, T18, T21 y anomalías sexuales), como por su solidez diagnóstica.

Además de su rapidez, la QF-PCR ha demostrado ser especialmente valiosa en situaciones en las que el cariotipo convencional resulta no concluyente, ya sea por fallo de cultivo, alteración celular o problemas técnicos. En estos casos, la detección inequívoca de una aneuploidía por QF-PCR puede ser considerada diagnóstico definitivo, permitiendo consolidar el resultado sin necesidad de repetir la técnica ni de esperar al cultivo. Esta capacidad refuerza el valor de la QF-PCR como herramienta de respaldo técnico y clínico.

Desde su implantación protocolaria, la QF-PCR ha experimentado una rápida expansión: en 2016 fue solicitada en el 89% de las técnicas invasivas, y a partir de 2018 se estabiliza por encima del 95%. En los años más recientes (2020–2024), su uso es prácticamente universal, representando un pilar esencial del algoritmo diagnóstico prenatal.

Este cambio organizativo ha aportado precocidad, eficiencia diagnóstica y robustez clínica, mejorando tanto la calidad del proceso como la experiencia de las pacientes, al permitir decisiones clínicas más rápidas y seguras en un entorno cada vez más orientado a la medicina personalizada.

9.1.10.1.2. Evaluación de los resultados de la QF-PCR en el diagnóstico prenatal invasivo (2016–2024)

Desde su implementación sistemática en 2016, la técnica de **QF-PCR** ha sido solicitada de manera protocolizada en 1.256 procedimientos invasivos hasta el año 2024. En la **Tabla 24** se recoge la distribución anual de los resultados obtenidos, clasificados en **normales**, **patológicos** y **no concluyentes**.

Tabla 24. Distribución Anual de los resultados Qf-PCR. (2016-2024)

Años	No Concluyente		Normal		Patológico		Total
2016		0,00%	132	85,71%	22	14,29%	154
2017	1	0,69%	119	82,07%	25	17,24%	145
2018	3	1,86%	131	81,37%	27	16,77%	161
2019	1	0,65%	129	84,31%	23	15,03%	153
2020	0	0,00%	95	81,20%	22	18,80%	117
2021	0	0,00%	105	77,21%	31	22,79%	136
2022	3	2,46%	83	68,03%	36	29,51%	122
2023	1	0,84%	89	74,79%	29	24,37%	119
2024	3	2,01%	115	77,18%	31	20,81%	149
Total	12	0,96%	998	79,46%	246	19,59%	1256

En el total del periodo, el **79,4%** de las determinaciones QF-PCR fueron normales (998/1256), un **19,6%** fueron patológicas (246/1256) y únicamente un **0,96%** resultaron no concluyentes (12/1256). Esta distribución evidencia la **alta fiabilidad diagnóstica** de la técnica, con una **baja tasa de fallo técnico**, y un rendimiento elevado tanto para descartar como para confirmar aneuploidías comunes.

La QF-PCR ha demostrado ser una **herramienta diagnóstica precoz, rápida y robusta**, especialmente útil en situaciones clínicas urgentes o cuando se requiere un diagnóstico fiable en un corto plazo para decisiones perinatales.

9.1.10.1.3. Evaluación de los resultados de la QF-PCR en el caso de cariotipo no concluyente (1994–2024)

Una de las principales aportaciones de la QF-PCR al diagnóstico prenatal invasivo no reside únicamente en su **rapidez y precocidad**, sino también en su **capacidad para asegurar un diagnóstico válido en situaciones en las que**

el cariotipo convencional no ha podido completarse o resulta no concluyente.

En la **Figura 32** se recogen los **65 casos identificados entre 1994 y 2024** en los que el resultado del cariotipo fue **no concluyente** y se realizó además un estudio de QF-PCR. Esta condición se ha asociado en general a **fallos técnicos del cultivo celular, degeneración de la muestra, contaminación materna o errores de procesamiento**. En estos casos, la QF-PCR se plantea como una **herramienta diagnóstica alternativa de gran valor clínico**.

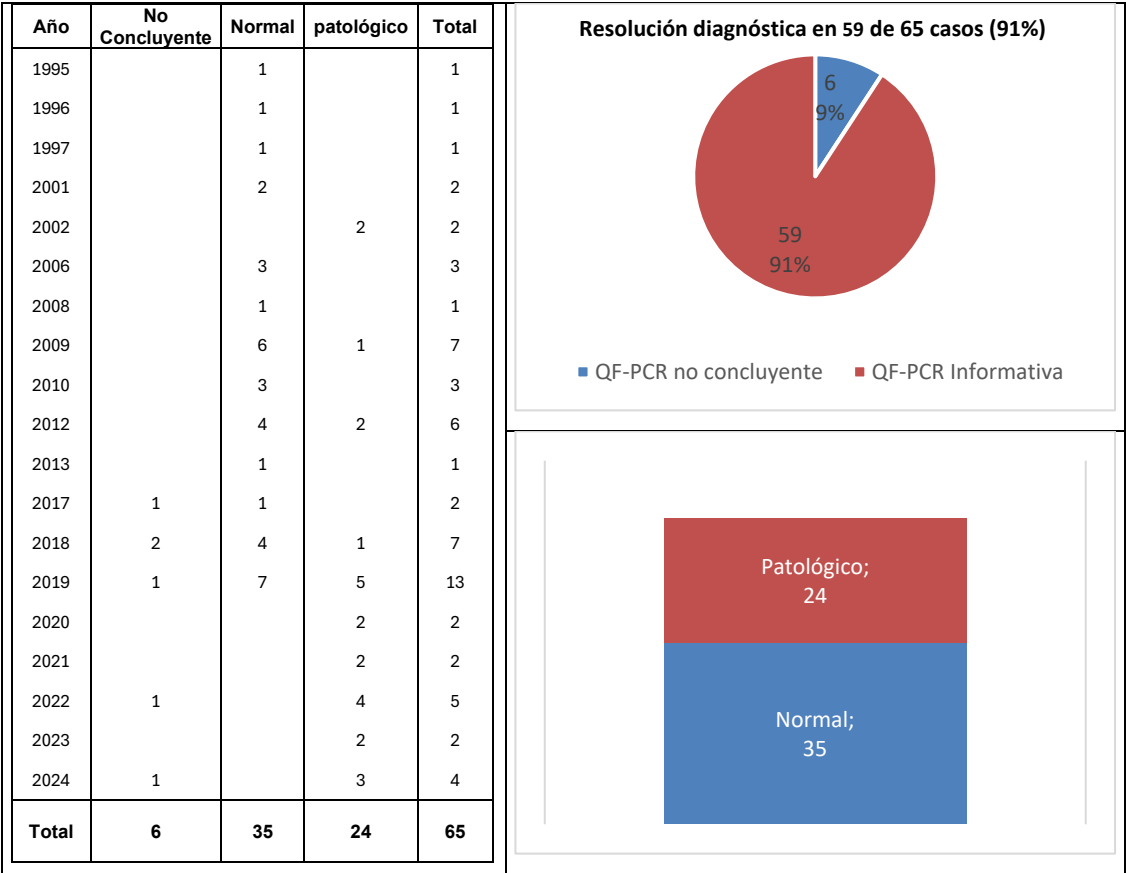


Figura 32. Resultados de QF-PCR en casos con cariotipo no concluyente (1994–2024). La QF-PCR permitió obtener un diagnóstico (normal o patológico) en el 91% de los casos con cariotipo no concluyente. El gráfico circular refleja el alto rendimiento global de la técnica como herramienta resolutive, mientras que la barra apilada muestra que el 53,8% de los casos fueron normales y el 36,9% patológicos, destacando su utilidad tanto para descartar como para confirmar anomalías cromosómicas relevantes.

De los 65 casos analizados:

- **35 casos (53,8%)** ofrecieron un resultado **normal** por QF-PCR.
- **24 casos (36,9%)** resultaron **patológicos**, aportando un diagnóstico definitivo.
- Solo **6 casos (9,2%)** fueron también **no concluyentes por QF-PCR**.

En conjunto, en el **90,8% de los casos en los que el cariotipo convencional no pudo establecer un diagnóstico, la QF-PCR sí lo permitió**. Esta tasa de resolución tan elevada evidencia el papel fundamental de esta técnica molecular como **herramienta resolutive en el circuito diagnóstico**.

Además, cabe destacar que de los 24 resultados patológicos identificados por QF-PCR en este contexto, **muchos se correspondían con trisomías comunes**, cuyo diagnóstico precoz es esencial para la toma de decisiones clínicas y el asesoramiento genético. En varios casos, la QF-PCR fue el **único medio diagnóstico disponible**, ya que no se logró establecer el cariotipo posterior por fallo de cultivo.

Este hallazgo consolida el valor añadido de la QF-PCR no solo como prueba de cribado ampliado, sino también como **técnica diagnóstica de respaldo** ante el fallo del método convencional. Su incorporación sistemática en los algoritmos diagnósticos aporta **robustez, seguridad y eficiencia**, minimizando la incertidumbre clínica y mejorando la experiencia asistencial de las pacientes y sus familias.

9.1.10.2. Evaluación de los resultados del CGH-array en el diagnóstico prenatal invasivo (1994–2024)

9.1.10.2.1. Implementación del CGH-array en el diagnóstico prenatal invasivo (1994–2024)

Desde la incorporación del array-CGH en el diagnóstico prenatal invasivo, su implementación ha sido progresiva y reciente en comparación con otras técnicas genéticas. En la **Tabla 25** vemos que del total de 15.108 técnicas invasivas realizadas en el periodo 1994–2024, en **600 casos (3,97%)** se solicitó estudio mediante array-CGH, mientras que en **14.260 casos (94,4%)** no se solicitó dicha técnica. Existen además **248 técnicas (1,64%)** en las que esta información aparece ausente.

Tabla 25. Frecuencia y porcentaje de realización de array-CGH en técnicas invasivas (2008–2024)

Arrays	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
No	14.260	94,39%	95,97%	95,97%
Sí	600	3,97%	4,03%	100,00%
Ausente	248	1,64%	—	—
Total	15.108	100,00%	—	—

El análisis cronológico (**Figura 33**) evidencia que el microarray cromosómico se incorpora a la práctica clínica de forma progresiva a partir de 2014, inicialmente reservado para casos seleccionados y tras consenso con el equipo de Genética. En esos primeros años, su indicación era puntual y orientada a situaciones específicas donde se sospechaban anomalías estructurales no detectables por cariotipo convencional, con 4 solicitudes en 2014 y 5 en 2015.

A partir de finales de 2019, se produce un cambio sustancial con la **implantación de un protocolo asistencial** que establece el uso sistemático del array-CGH en aquellos casos en los que la QF-PCR resulta normal. Esta decisión responde a la necesidad de **aumentar la sensibilidad diagnóstica de las técnicas invasivas**, evitando recurrir al cariotipo convencional y aprovechando la capacidad del array para detectar microdeleciones y microduplicaciones submicroscópicas.

Desde entonces, se observa un crecimiento sostenido y marcado en su utilización, con más del 50% de las solicitudes acumuladas entre 2020 y 2024. Destacan especialmente los años 2021 (100 arrays), 2023 (89 arrays) y 2024 (114 arrays), reflejando así su consolidación como **herramienta complementaria de alta utilidad diagnóstica** en el algoritmo del diagnóstico prenatal invasivo.

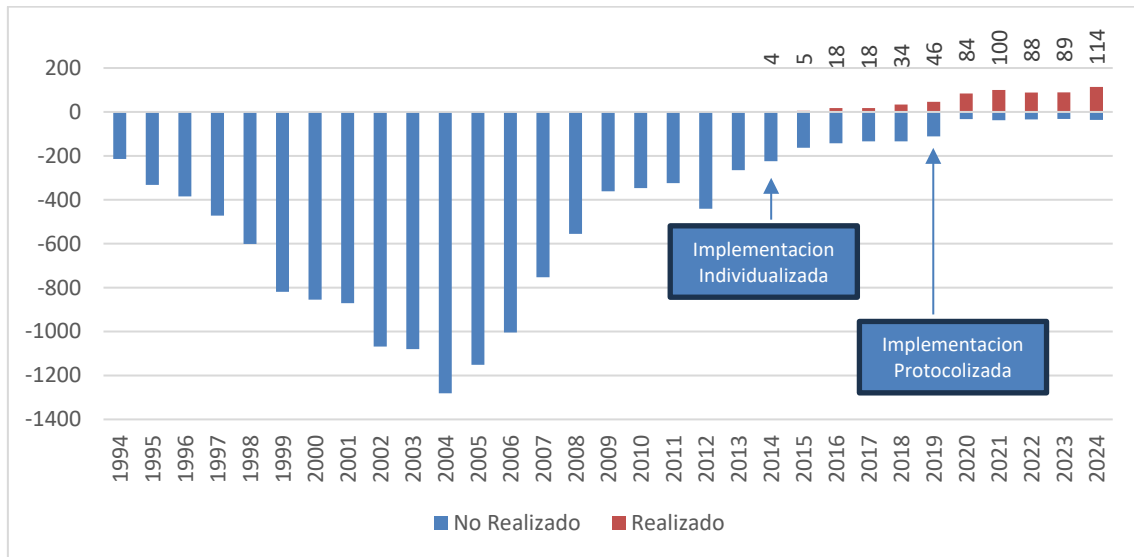


Figura 33. Evolución temporal del uso del array-CGH en técnicas invasivas (1994–2024).

Distribución anual de arrays solicitados ("Realizado") frente a los no solicitados ("No Realizado")

Este patrón ascendente se ve reflejado también en la proporción de arrays realizados respecto al total de técnicas invasivas efectuadas cada año (**Figura 34**). Mientras que en los años iniciales su aplicación representaba menos del 3%, a partir de 2020 se estabiliza por encima del 70%, alcanzando el 76% en 2024. Este dato confirma no solo la consolidación del array-CGH como técnica de primera línea tras una QF-PCR normal, sino también su aceptación como estrategia eficiente y sensible en la evaluación genética fetal.

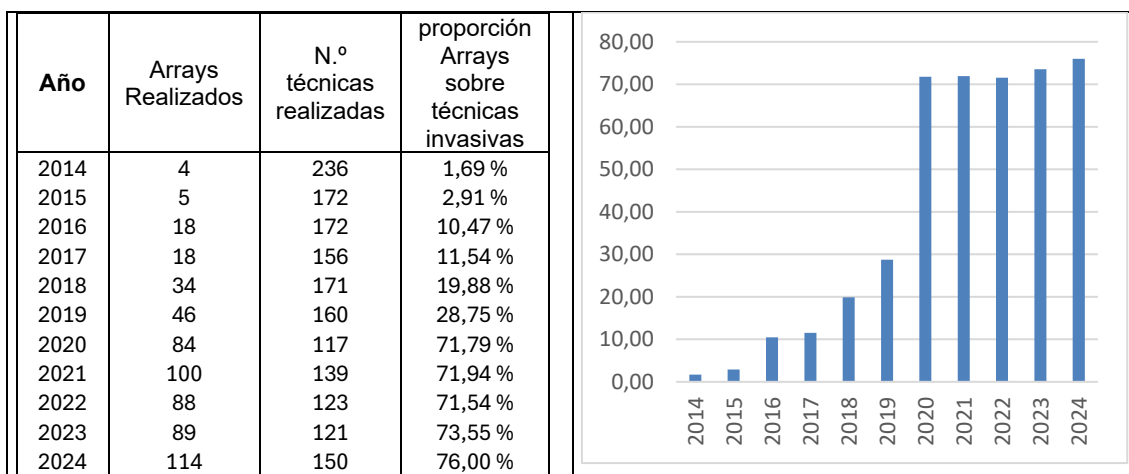


Figura 34. Evolución anual del uso del CGH-array respecto al total de técnicas invasivas (2014–2024)

9.1.10.2.2. Evaluación de los resultados de estudio CGH-Array

En el periodo comprendido entre 2014 y 2024, se evaluaron un total de **595 estudios de array-CGH** con resultado disponible, tras excluir cinco casos sin información registrada en la base de datos final. El análisis de los resultados pone de manifiesto la **alta capacidad diagnóstica de esta técnica molecular**, complementaria al cribado convencional mediante QF-PCR.

Como observamos en la **Figura 35** De los arrays analizados, **553 casos (92,9%)** presentaron un resultado **normal**, lo que permitió descartar grandes anomalías genómicas submicroscópicas con alta fiabilidad en estos fetos. En **35 casos (5,9%)**, se identificaron **alteraciones cromosómicas patológicas**, es decir, hallazgos clínicamente significativos que **no habrían sido detectados mediante un cariotipo convencional** ni por QF-PCR, lo que demuestra el **valor añadido del array-CGH en la mejora de la sensibilidad diagnóstica**.

Por su parte, **7 estudios (1,2%)** fueron clasificados como **no concluyentes**, bien por ambigüedad en los hallazgos o por falta de correlación clínico-genética suficiente como para emitir un informe diagnóstico definitivo.

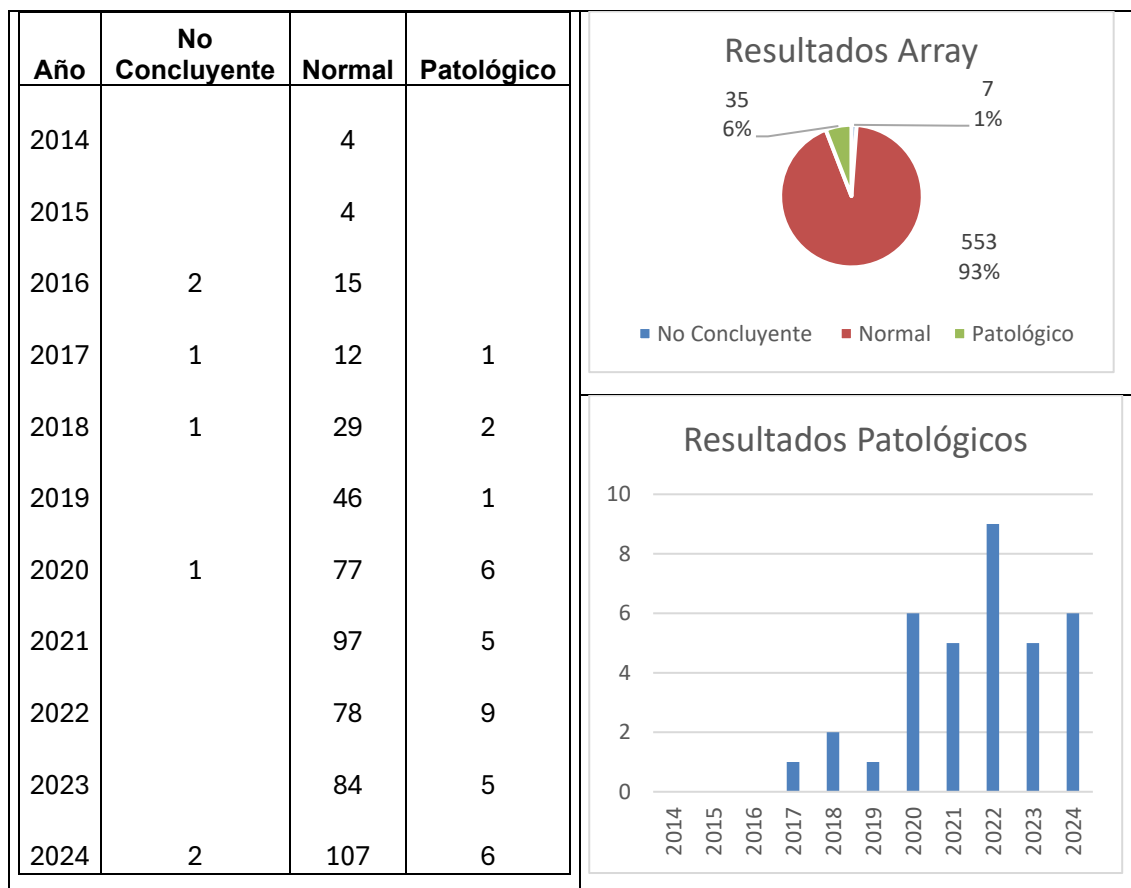


Figura 35. Distribución y resultados de los estudios de array-CGH realizados entre 2014 y 2024

- Tabla que muestra el número de estudios con resultado normal, patológico o no concluyente para cada año.
- Diagrama de pastel que refleja la proporción global de los resultados del array-CGH.
- Distribución anual de los resultados patológicos detectados, destacando su dispersión homogénea en el tiempo.

Cabe destacar que la **distribución de los resultados patológicos se mantiene bastante simétrica a lo largo del tiempo**, sin concentrarse exclusivamente en los años iniciales ni en los más recientes. Esta uniformidad temporal refuerza la hipótesis de que el array-CGH **mantiene un rendimiento diagnóstico constante**, siendo útil tanto en contextos de alta sospecha inicial como en estudios indicados por protocolo tras QF-PCR normal.

Estos datos permiten concluir que la implementación del array-CGH ha aportado una **mejora diagnóstica neta del 5,9%** en las muestras fetales analizadas, al identificar **alteraciones estructurales submicroscópicas** que habrían pasado desapercibidas con las técnicas previas. Su introducción progresiva, y posterior consolidación como herramienta de primera línea en el algoritmo diagnóstico, ha supuesto un **salto cualitativo en la precisión del diagnóstico prenatal invasivo**, en línea con las recomendaciones actuales de sociedades científicas internacionales.

9.1.10.3. Evaluación de los resultados Secuenciación Sanger dirigida a variante genética conocida o familiar en el diagnóstico prenatal invasivo (1994–2024)

9.1.10.3.1. Implementación de la secuenciación Sanger en el diagnóstico prenatal invasivo (2000–2024)

La secuenciación Sanger dirigida se ha utilizado como herramienta complementaria en el diagnóstico prenatal invasivo, especialmente en **casos con sospecha de enfermedad monogénica** previamente caracterizada en el entorno familiar o en casos con hallazgos ecográficos compatibles con entidades genéticas conocidas. Su indicación requiere el conocimiento previo de la variante específica a estudiar, lo que implica un abordaje altamente selectivo y basado en el **contexto clínico y genético familiar**.

Entre los años **1994 y 2024**, se realizaron un total de **116 estudios de** secuenciación Sanger en el contexto del diagnóstico prenatal invasivo, lo que representa el **0,77% del total de técnicas invasivas** realizadas (15.108 procedimientos). Su uso fue meramente testimonial hasta el año 2009, con entre uno y dos casos anuales, en proporciones muy bajas ($<0,4\%$), como se observa en la **Figura 36**.

La incorporación a la práctica clínica en la unidad comenzó de manera puntual en el año 2000, con tan solo **1 caso de secuenciación en un total de 855 técnicas invasivas realizadas**, lo que representa una proporción del **0,12%**. Este patrón se mantuvo en los años iniciales, con frecuencias aisladas y una clara orientación a casos de **enfermedades monogénicas heredables** (Duchenne, Hemofilia, Atrofia muscular espinal, entre otras).

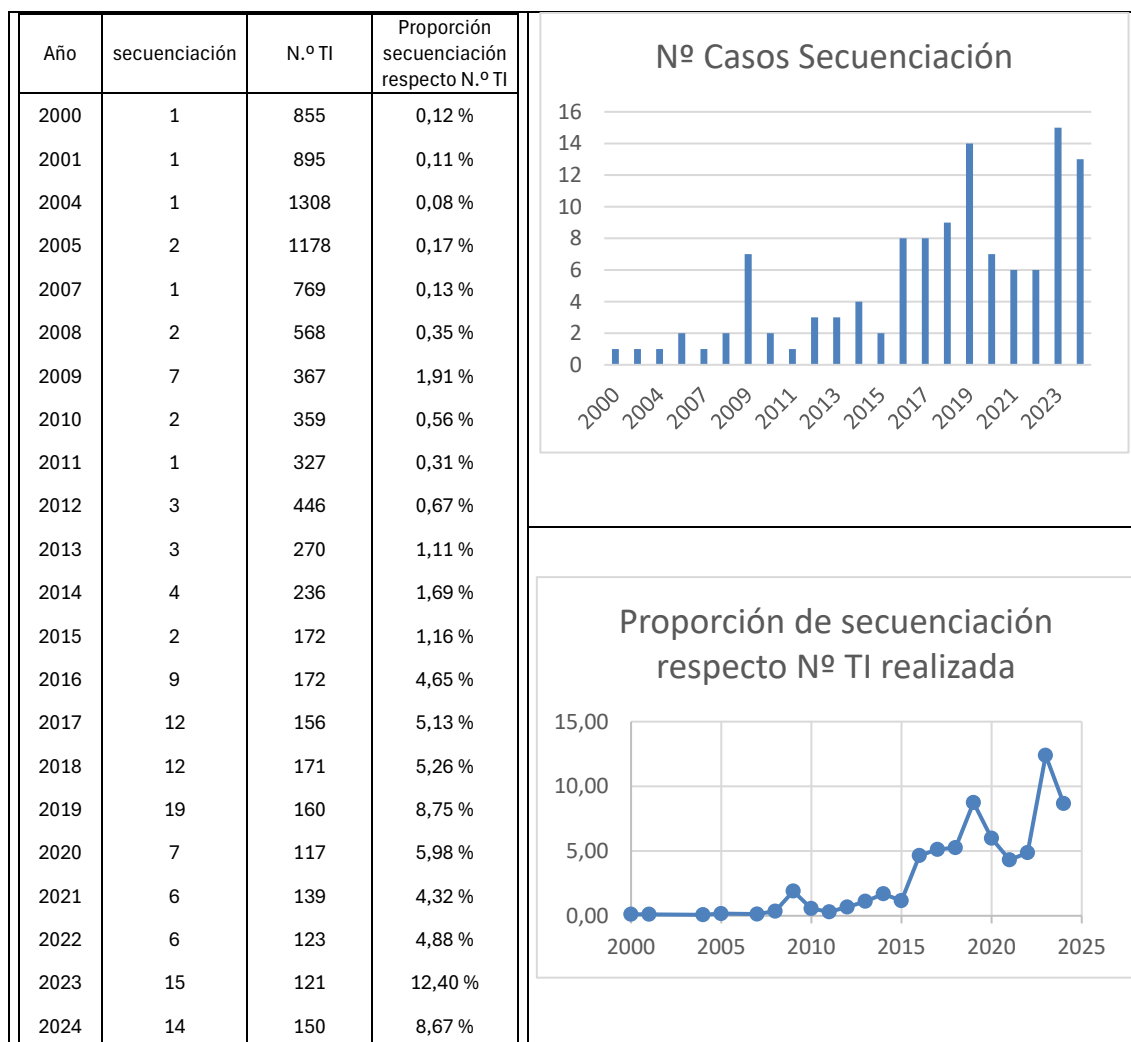


Figura 36. Evolución del uso de la secuenciación Sanger dirigida en el diagnóstico prenatal invasivo (2000–2024).

- Número anual de estudios de secuenciación.
- Proporción anual de secuenciación respecto al total de técnicas invasivas.
- Tabla de datos correspondientes.

A partir de 2009 se constata una tendencia progresiva al alza, con un punto de inflexión evidente en 2016 (4,65%) y un aumento sostenido en los años siguientes. En 2019, la proporción alcanzó el 8,75%, y en 2023 se registró el máximo con un 12,4% de los procedimientos invasivos acompañados de secuenciación dirigida. En 2024 esta proporción se mantuvo alta, con un 8,67%. (Figura 36)

Este crecimiento sostenido puede estar relacionado con diversos factores clínicos y estructurales. Por un lado, la mejora en el acceso a estudios moleculares familiares previos ha permitido conocer con antelación la variante responsable en muchos de los casos índex. Por otro, la sistematización creciente de estudios genéticos preconcepcionales o preimplantacionales ha favorecido una mejor caracterización de portadores antes del embarazo. Finalmente, la consolidación del trabajo conjunto con el laboratorio de genética ha facilitado la implementación de protocolos estandarizados que permiten la secuenciación directa en casos con diagnóstico molecular previo en el entorno familiar.

Estos datos confirman que, aunque la secuenciación Sanger representa solo 116 estudios dentro de los 15.108 procedimientos invasivos realizados (0,77%), su valor clínico es elevado. Su papel en la medicina fetal personalizada es incuestionable, ya que responde a preguntas diagnósticas muy concretas con alta sensibilidad en contextos de riesgo genético conocido. El crecimiento observado en los últimos años no refleja un uso indiscriminado de la técnica, sino más bien una selección cada vez más precisa de los casos que se benefician de un estudio molecular dirigido.

9.1.10.3.2. Distribución de las indicaciones clínicas por las que se realiza la secuenciación

El análisis de las indicaciones clínicas que motivaron la solicitud de secuenciación dirigida revela una clara predominancia de los antecedentes personales como principal criterio. En el 73,3% de los casos (n=85), el estudio se realizó en embarazos con progenitores portadores de una alteración genética previamente identificada o con historia familiar de enfermedad monogénica. Este grupo incluye enfermedades ligadas al cromosoma X, enfermedades autosómicas recesivas con ambos progenitores portadores, o situaciones de portadores obligados tras estudios familiares.

Por otro lado, el 26,7% restante (n=31) corresponde a indicaciones basadas en hallazgos ecográficos prenatales que sugerían la posibilidad de una entidad genética concreta. Dentro de este grupo, las anomalías morfológicas mayores (como displasias esqueléticas, cardiopatías complejas o malformaciones del sistema nervioso central) fueron el motivo más frecuente (n=26). También se identificaron algunos casos indicados por marcadores

ecográficos aislados (n=3), como pliegue nuchal aumentado o arteria umbilical única. Cabe destacar que uno de los casos clasificados inicialmente como indicado por CCPT alterado fue finalmente sometido a secuenciación dirigida para estudio de poliquistosis renal del adulto, tras detectarse ecográficamente riñones hipertrofiados e hiperecogénicos.

Esta distribución evidencia el carácter altamente dirigido y personalizado de este tipo de pruebas en el contexto del diagnóstico prenatal invasivo, respondiendo a escenarios clínicos bien definidos, y priorizando tanto la historia genética familiar como la sospecha estructural específica detectada mediante ecografía (**Figura 37**).

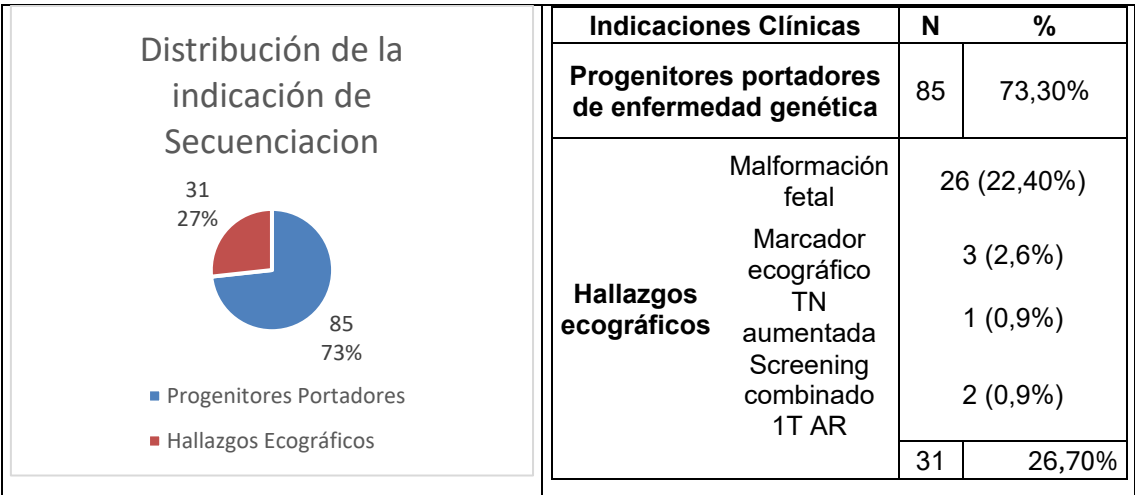


Figura 37. Distribución de las indicaciones clínicas de secuenciación dirigida en diagnóstico prenatal invasivo (2000–2024)

9.1.10.3.3. Rentabilidad diagnóstica de la secuenciación dirigida según la indicación clínica.

De los **116 estudios de secuenciación genética** realizados entre 2000 y 2024, se dispone de resultado confirmado (positivo o negativo) en **110 casos**, en los que la **indicación principal quedó registrada** y el informe genético fue **categorizado**. El análisis de esta submuestra permite valorar la **rentabilidad diagnóstica** de la secuenciación dirigida en función del motivo clínico de solicitud.

En términos generales, se obtuvo un resultado positivo en **52 de los 110 estudios evaluables**, lo que supone una **rentabilidad diagnóstica global del 47,3%**. Esta cifra es especialmente destacable si se considera que este tipo de

estudios se solicitan únicamente en contextos con una **alta sospecha clínica o antecedentes genéticos definidos**.

Al desglosar los resultados por indicación, se observa que los estudios solicitados en el contexto de **progenitores portadores de enfermedad genética conocida** representan la mayoría de los casos (**n=85**). En este grupo se identificaron **38 resultados positivos**, lo que supone una **rentabilidad diagnóstica del 44,7%**, confirmando su utilidad en la **validación intraútero de una variante familiar previamente detectada**.

Por otro lado, los estudios solicitados por **hallazgos ecográficos** (entendidos como anomalías morfológicas, marcadores ecográficos o alteraciones en el cribado del primer trimestre) incluyeron **31 casos**, de los cuales **14 tuvieron resultado positivo**, lo que se traduce en una **rentabilidad diagnóstica del 45,2%**. Dentro de este grupo, los mayores rendimientos se obtuvieron en los casos con **malformaciones estructurales sugestivas de displasia esquelética o síndromes monogénicos conocidos**, como el **síndrome de Apert** o la **poliquistosis renal autosómica dominante**.

Cabe señalar que un caso inicialmente codificado como indicación por **cribado combinado de primer trimestre alterado** fue posteriormente reconducido al estudio de una **enfermedad específica (poliquistosis renal)**, tras la aparición de signos ecográficos compatibles durante el seguimiento, y resultó en un diagnóstico positivo.

Esta distribución pone de manifiesto que, si bien la **secuenciación dirigida es especialmente efectiva en contextos familiares con variantes conocidas**, su utilidad también se extiende a un **subconjunto bien seleccionado de hallazgos estructurales fetales**, reforzando su papel dentro de un enfoque diagnóstico **personalizado y altamente contextualizado** (Figura 38).

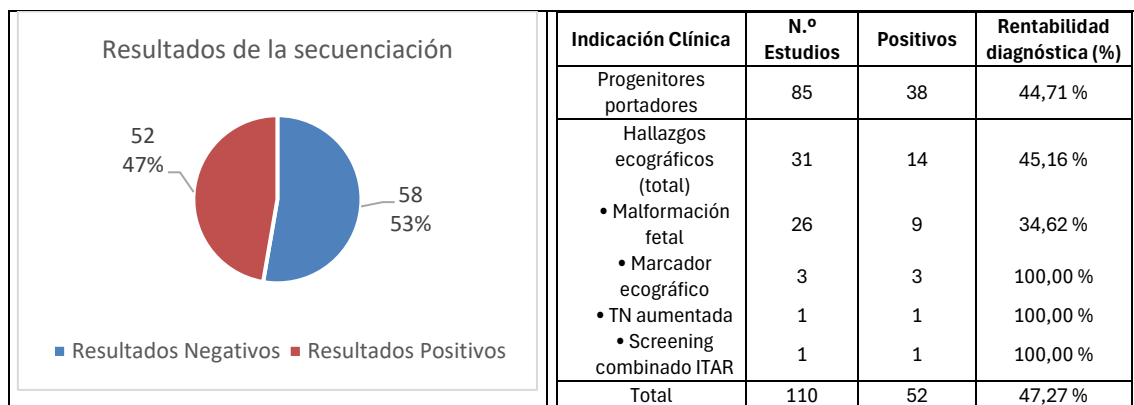


Figura 38. Rentabilidad diagnóstica de la secuenciación dirigida en función de la indicación clínica (2000–2024)

9.1.10.4. Evaluación de los resultados Estudio de Exoma prenatal en el diagnóstico prenatal invasivo (1994–2024)

9.1.10.4.1. Implementación del estudio de Exoma en el diagnóstico prenatal invasivo (2015–2024)

El análisis de la evolución del uso del exoma prenatal en la Unidad de Medicina Fetal entre 2015 y 2024 revela una implementación progresiva y estratégica de esta técnica dentro del arsenal diagnóstico de las pruebas invasivas. El primer caso documentado se remonta a 2015, cuando se realizó el estudio de exoma en un feto con heterotopias nodulares bilaterales cerebrales, hallazgo que condujo a la sospecha de una tubulinopatía. Esta se confirmó posteriormente mediante secuenciación, lo que marcó el inicio de la utilización del exoma como herramienta de diagnóstico molecular en contextos clínicos altamente sugestivos.

Entre 2015 y 2019, el número de exomas fue testimonial, con un total de 9 estudios acumulados en cinco años (0,88 exomas/año de media). A partir de 2020, se produce un punto de inflexión significativo, tanto en número absoluto como en proporción respecto al total de técnicas invasivas realizadas. Este cambio refleja una consolidación del exoma como herramienta de diagnóstico de segunda línea, especialmente tras un array-CGH sin hallazgos patológicos y en casos con fenotipos complejos sin filiación sindrómica clara.

El año 2021 representa el mayor volumen anual registrado hasta el momento, con 26 exomas solicitados (18,71% del total de técnicas invasivas de ese año), seguido de 2024 con 25 exomas (16,67%). Este patrón se mantiene en los años 2022 y 2023, con proporciones superiores al 9%, lo que sugiere que

su indicación ha dejado de ser anecdótica para convertirse en una opción protocolizada en consenso con el equipo de genética en función del fenotipo o los hallazgos ecográficos presentes en determinadas circunstancias clínicas.

La Figura 39 ilustra de forma conjunta la evolución anual del número de exomas solicitados y su proporción relativa respecto al total de técnicas invasivas realizadas en cada año del periodo analizado. Este crecimiento sostenido pone de manifiesto el avance en la incorporación de la medicina genómica al diagnóstico prenatal, con un claro enfoque hacia la medicina de precisión.

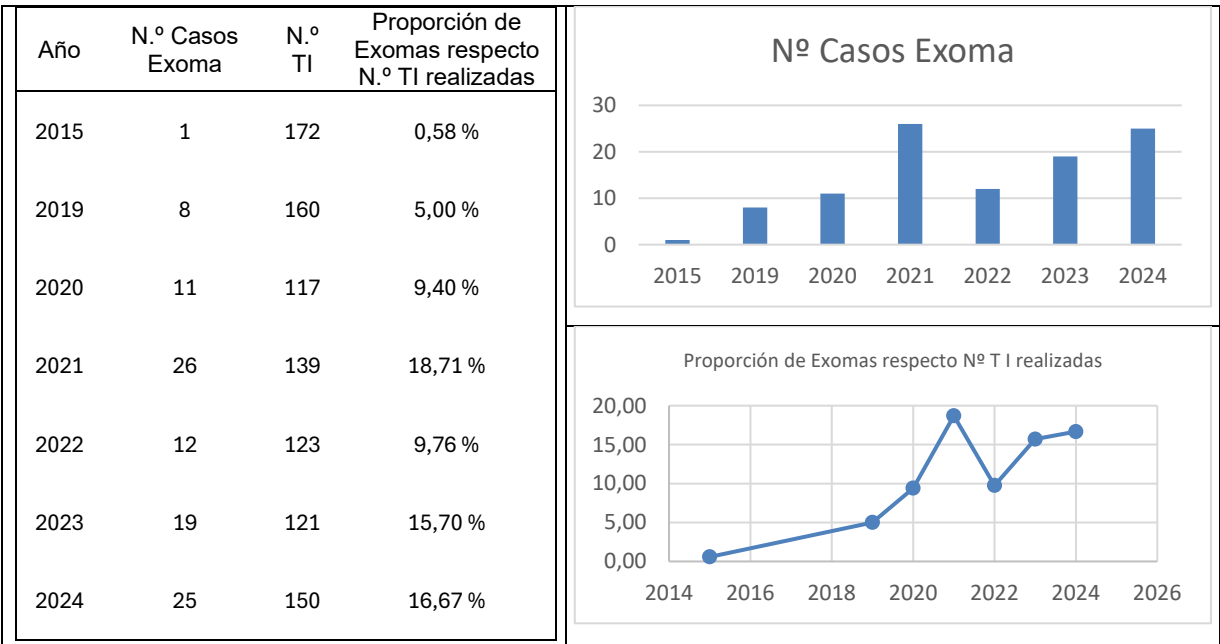


Figura 39. Evolución del número de estudios de exoma y su proporción respecto al total de técnicas invasivas realizadas (2015–2024).

9.1.10.4.2. Distribución de las indicaciones clínicas por las que se realiza el Exoma en el diagnóstico prenatal invasivo (2015–2024)

El análisis de las 102 indicaciones clínicas asociadas a los estudios de exoma prenatal realizados entre 2015 y 2024 revela que en el 100% de los casos el motivo de solicitud estuvo fundamentado en hallazgos ecográficos identificados durante el seguimiento prenatal. Esto resalta el papel exclusivo del exoma como herramienta diagnóstica de segunda línea ante la sospecha de patología estructural fetal o biomarcadores ecográficos atípicos, una vez

descartadas alteraciones cromosómicas mediante técnicas previas como arrays o QF-PCR.

La indicación más frecuente fue la presencia de **malformaciones fetales estructurales mayores**, que motivaron el 63,7% de los estudios (n=65). Este grupo incluyó alteraciones complejas del sistema nervioso central, displasias esqueléticas, cardiopatías congénitas graves, entre otras entidades con sospecha de etiología monogénica.

El **aumento de la TN** fue el segundo hallazgo más común, presente como única indicación en un 16,7% de los casos (n=17). Esta biometría ecográfica ha ganado progresivo valor como marcador inespecífico pero sensible de anomalías genéticas subyacentes, incluso en ausencia de otras malformaciones.

Los **marcadores ecográficos aislados**, representaron un 12,7% de las solicitudes (n=13). Aunque su valor predictivo individual es bajo, su asociación con antecedentes o la persistencia en ecografías seriadas justificó la indicación de exoma en estos casos.

Finalmente, el **crecimiento intrauterino restringido (CIR)** fue la indicación en un 6,9% de los estudios (n=7), especialmente en aquellos casos con restricción simétrica precoz y sin causa placentaria identificada, donde se consideró la posibilidad de síndromes genéticos asociados.

Esta distribución queda recogida en la **Tabla 26** y pone de manifiesto la alta especificidad clínica con la que se indica el estudio de exoma prenatal en la práctica asistencial, destacando su papel como herramienta diagnóstica avanzada en escenarios con fenotipo fetal alterado.

Tabla 26. Distribución de las indicaciones clínicas en los estudios de exoma prenatal con resultado informado (2015–2024)

Indicaciones Clínicas		N.º Casos	%
Hallazgos ecográficos	Malformación fetal	65	63,73%
	TN aumentada	17	16,67%
	Marcador Ecográfico	13	12,75%
	CIR	7	6,86%

9.1.10.4.3. Análisis de los resultados del exoma en el diagnóstico prenatal invasivo (2015–2024)

Entre 2015 y 2024 se han realizado un total de 102 estudios de exoma prenatal en el contexto de diagnóstico invasivo, todos ellos indicados por hallazgos ecográficos sugestivos de patología genética. De estos, el 52,9% (n=54) tuvieron un resultado normal, mientras que en el 39,2% (n=40) se identificaron variantes patológicas clínicamente relevantes que permitieron establecer un diagnóstico etiológico preciso. Un 7,8% adicional (n=8) se clasificaron como variantes de significado clínico incierto (VOUS, por sus siglas en inglés), lo que refleja una limitación inherente a esta técnica en cuanto a la interpretación de resultados.

Los resultados positivos han mantenido una proporción estable en los últimos años, lo que indica una adecuada selección de los casos candidatos a exoma y un creciente conocimiento clínico y genético que permite maximizar la rentabilidad diagnóstica. Es destacable que en los primeros años (2015–2019), los casos positivos eran minoritarios o nulos, lo que coincide con una fase inicial de implementación de esta herramienta en el entorno clínico. Sin embargo, desde 2020, se ha registrado un incremento tanto en el volumen de exomas como en su eficacia diagnóstica.

En la **Figura 40** se representa la distribución anual de los resultados del exoma, distinguiendo entre hallazgos normales, patológicos y VOUS. Este patrón refleja tanto la evolución en el uso de la técnica como el progreso en la capacidad de interpretación clínica.

Estos datos respaldan el papel del exoma como una técnica de alto rendimiento diagnóstico en el entorno prenatal, especialmente en casos seleccionados con fenotipo ecográfico bien definido y con resultado negativo en estudios cromosómicos previos.

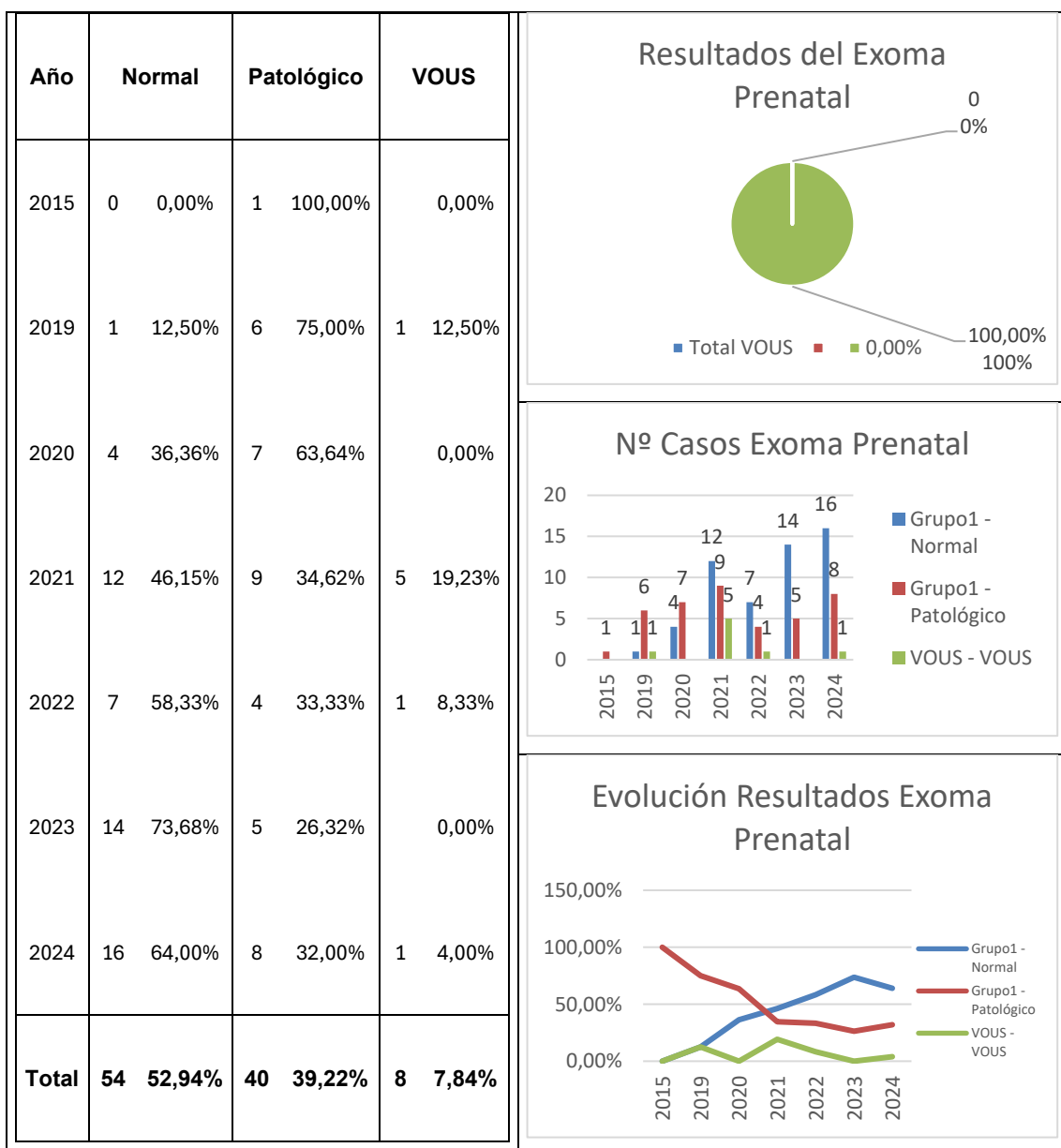


Figura 40. Resultados del Exoma Prenatal (2015–2024)

9.1.11. Rendimiento de las técnicas invasivas

9.1.11.1. Descripción y evolución de la rentabilidad diagnóstica de las técnicas invasivas (1994–2024).

Para evaluar el rendimiento de las técnicas invasivas realizadas en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Regional de Málaga entre 1994 y 2024, se ha clasificado cada procedimiento invasivo según el resultado final de los estudios genéticos derivados de la muestra obtenida. La clasificación se ha estructurado en cuatro categorías mutuamente excluyentes:

Positivo: Se incluye en esta categoría cualquier procedimiento invasivo tras el cual se haya obtenido al menos un resultado genético patológico o anómalo. Esto comprende hallazgos en **QF-PCR, cariotipo convencional, arrays de CGH, secuenciación dirigida (Sanger) o estudio de exoma prenatal (WES)**, sin importar si se han realizado de manera secuencial o simultánea.

Negativo: Se clasifican como negativos aquellos procedimientos en los que todos los estudios genéticos realizados mostraron resultados normales o sin alteraciones significativas.

No concluyente: Esta categoría agrupa los casos en los que, habiéndose solicitado estudios genéticos, no se obtuvo información diagnóstica por fallo técnico, ausencia de cultivo o imposibilidad de interpretación.

Ausente (vacío): Se reservó esta categoría para procedimientos en los que no consta información alguna en la fila correspondiente, ni estudios genéticos ni resultado clínico asociado.

Como se observa en la **Tabla 27**, durante el periodo comprendido entre 1994 y 2024 se registraron un total de **15.108 procedimientos invasivos** (AC, BVC y CC) realizados en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Regional de Málaga. De ellos, en **95 casos (0,63%)** no se dispone de ninguna información diagnóstica asociada al procedimiento, por lo que se clasificaron como **ausentes**. Esto deja un total de **15.013 procedimientos evaluables**, es decir, con intención diagnóstica y algún grado de información disponible.

Tabla 27.Resultados de los procedimientos invasivos (1994–2024)

Resultados de las TI	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
Negativo	13623	90,17	90,74	90,74
No Concluyente	140	0,93	0,93	91,67
Positivo	1250	8,27	8,33	100,00
Ausente	95	0,63		
Total	15108	100,00		

La rentabilidad diagnóstica global de las técnicas invasivas se definió como la proporción de procedimientos con resultado genético positivo sobre el total de casos evaluables, alcanzando un **8,33%**. Esta medida resume la capacidad diagnóstica efectiva de las técnicas invasivas aplicadas durante el periodo completo de estudio (**Figura 41**).

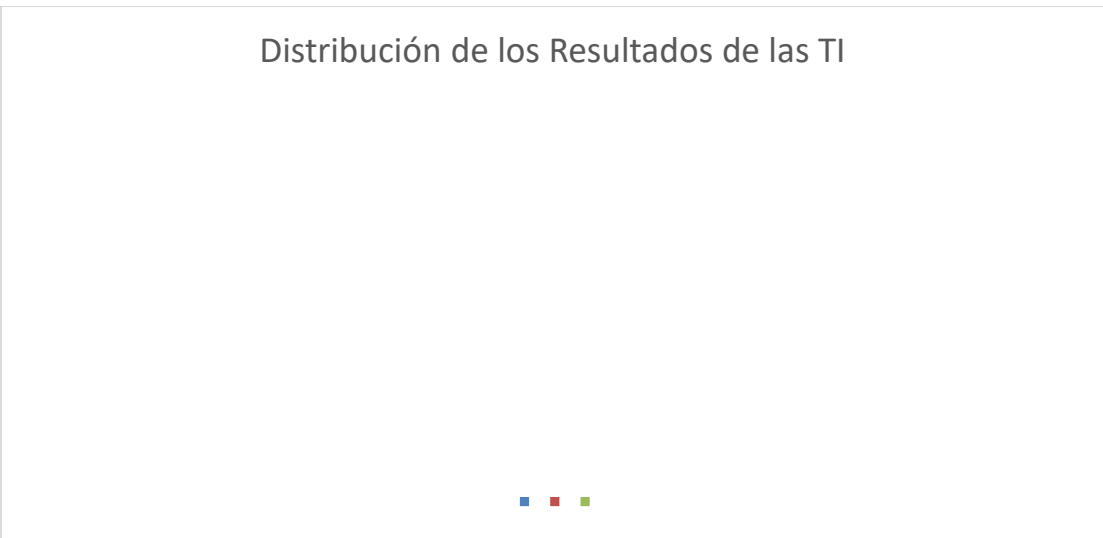
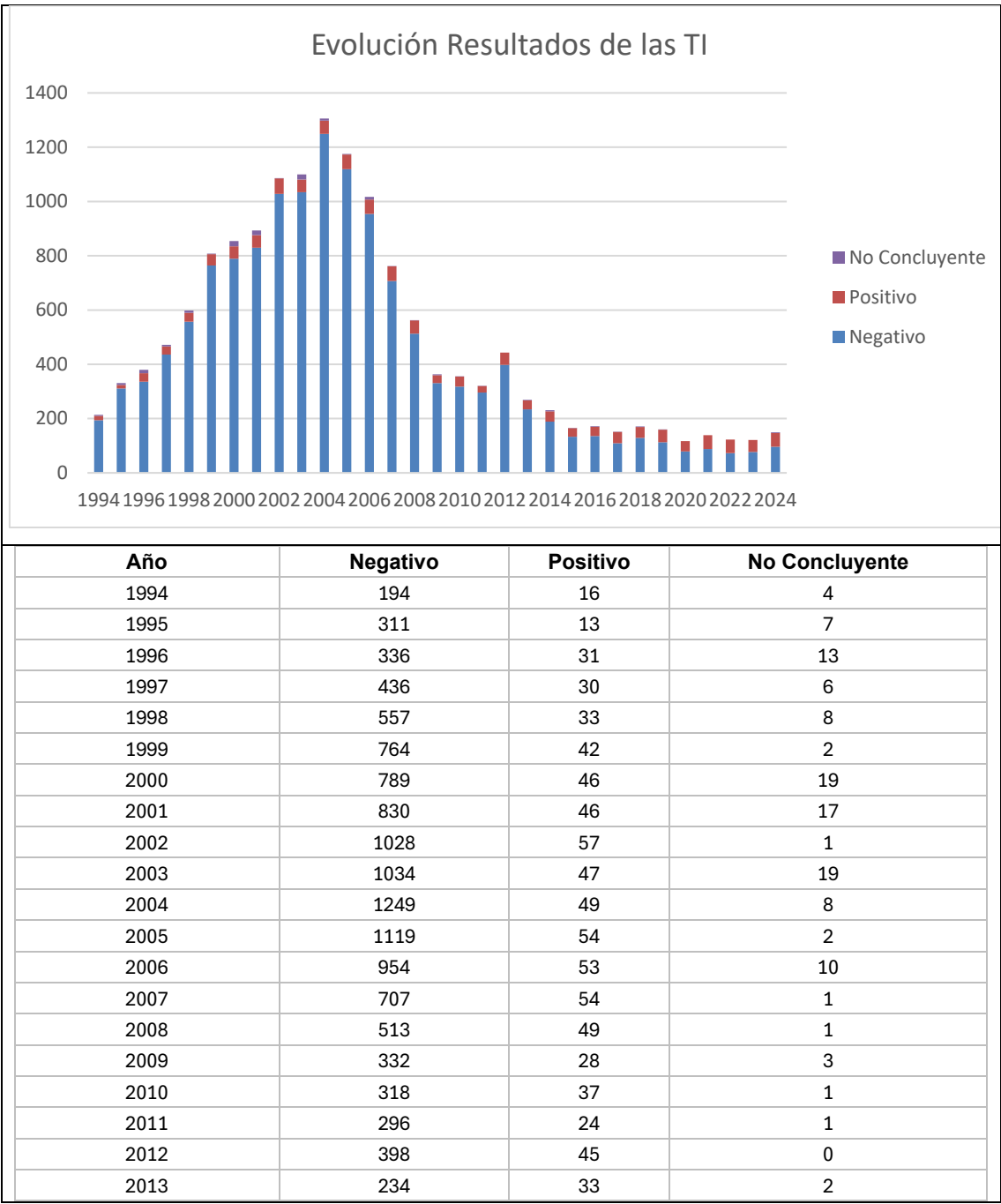


Figura 41. Distribución de los Resultados de las TI (1994-2024)

En cuanto a la evolución del rendimiento diagnóstico como podemos ver en la **Figura 42**, se observa una **tendencia creciente en la proporción de casos positivos** a lo largo del tiempo. Aunque en valores absolutos los resultados positivos se mantienen relativamente constantes entre 1994 y 2006 (en torno a 30–50 casos anuales), a partir de 2015, coincidiendo con la incorporación de técnicas más sensibles como arrays y exoma, se incrementa progresivamente la rentabilidad diagnóstica relativa. Por ejemplo, en 2021 se

alcanzaron **51 resultados positivos de un total de 139 estudios**, lo que representa un **rendimiento anual del 36,7%**.

El número de casos **no concluyentes** se mantiene bajo durante todo el periodo, lo cual indica una adecuada viabilidad técnica en la mayoría de los procedimientos. En general, la tendencia observada refuerza la hipótesis de que la mejora tecnológica y la selección más precisa de las indicaciones han contribuido a aumentar el valor diagnóstico de las técnicas invasivas, a pesar de su disminución en volumen.



2014	189	38	4
2015	133	32	1
2016	137	33	2
2017	109	42	1
2018	129	40	2
2019	113	45	2
2020	79	38	0
2021	88	51	0
2022	73	50	0
2023	77	44	0
2024	97	50	3
Total	13623	1250	140

Figura 42. Evolución anual del número de procedimientos invasivos con resultado negativo, positivo y no concluyente (1994–2024).

Con el objetivo de analizar los cambios en la eficacia diagnóstica de las técnicas invasivas a lo largo del tiempo, se ha dividido el periodo 1994–2024 en tres etapas clínicas y tecnológicas bien diferenciadas, en función del volumen de procedimientos y la evolución de las herramientas genéticas disponibles. La Tabla 28 muestra la distribución relativa de resultados diagnósticos en cada una de estas fases:

Etapa 1: 1994–2004 (Fase de crecimiento)

En esta fase se realizaron 8.042 procedimientos evaluables, de los cuales el 93,61% fueron negativos, el 5,10% positivos y el 1,29% no concluyentes. A pesar del alto volumen de actividad, la rentabilidad diagnóstica fue modesta, debido a la dependencia casi exclusiva del cariotipo convencional y al uso de criterios amplios de indicación (edad materna ≥ 35 años).

Etapa 2: 2005–2017 (Fase de descenso)

Durante este periodo se registraron 5.990 procedimientos, con un aumento en la proporción de resultados positivos (8,71%), una disminución de los negativos (90,80%) y una baja tasa de estudios no concluyentes (0,48%). Este cambio se relaciona con una selección más rigurosa de las pacientes y con la introducción progresiva de arrays de CGH, especialmente a partir de 2008.

Etapa 3: 2018–2024 (Fase de estabilización y mínimos históricos)

En esta última etapa se consolidan técnicas de alta resolución como el exoma prenatal, y se observa el mayor rendimiento diagnóstico relativo del periodo. De los 981 procedimientos evaluables, el 32,42% resultaron positivos,

lo que supone un incremento exponencial respecto a etapas anteriores. Solo el 66,87% fueron negativos y el 0,71% no concluyentes, reflejando una alta rentabilidad en contextos de sospecha clínica bien definida.

Estos datos reflejan una transformación significativa en la eficiencia diagnóstica de las técnicas invasivas, no solo por el avance tecnológico, sino también por la estrategia de uso más dirigida y selectiva. Mientras que en la etapa inicial se aplicaban procedimientos a una población amplia de riesgo moderado, en la actualidad se reserva su uso para casos con alta sospecha estructural, hallazgos ecográficos complejos o antecedentes genéticos relevantes, maximizando así el rendimiento por caso.

Tabla 28. Distribución porcentual de resultados diagnósticos en procedimientos

Etapas	N.º Procedimientos	Negativo	Positivo	No Concluyente	Rentabilidad diagnóstica
Etapas 1: 1994–2004 (Crecimiento)	8042	7528	410	104	5,10 %
Etapas 2: 2005–2017 (Descenso)	5990	5439	522	29	8,71 %
Etapas 3: 2018–2024 (Estabilización)	981	656	318	7	32,42 %
Total, general	15013	13623	1250	140	8,33 %
Prueba χ^2: $\chi^2 = 878,99$; gl = 4; $p < 0,0001$					

invasivos, comparando las tres etapas evolutivas: crecimiento (1994–2004), descenso (2005–2017) y estabilización (2018–2024).

Para evaluar la significación estadística de los cambios observados en el rendimiento diagnóstico a lo largo del tiempo, se aplicó una prueba de chi-cuadrado de independencia (χ^2) sobre la tabla de contingencia formada por los resultados diagnósticos (positivo, negativo, no concluyente) distribuidos en las tres etapas clínicas establecidas obteniendo un valor de **$p < 0,0001$**

Este valor extremadamente bajo indica que la diferencia observada en la distribución de los resultados diagnósticos entre las tres etapas no es producto del azar. Por tanto, se concluye que existe una asociación estadísticamente significativa entre la etapa temporal y el rendimiento diagnóstico, lo cual refuerza la hipótesis de que la mejora en la rentabilidad diagnóstica es atribuible a una evolución real de la indicación, la tecnología y la estrategia de aplicación de las técnicas invasivas.

Además del análisis global mediante prueba de chi-cuadrado, se realizaron comparaciones por pares entre etapas consecutivas aplicando la **prueba Z para diferencia de proporciones**. Como mostramos en la **Figura 43**:

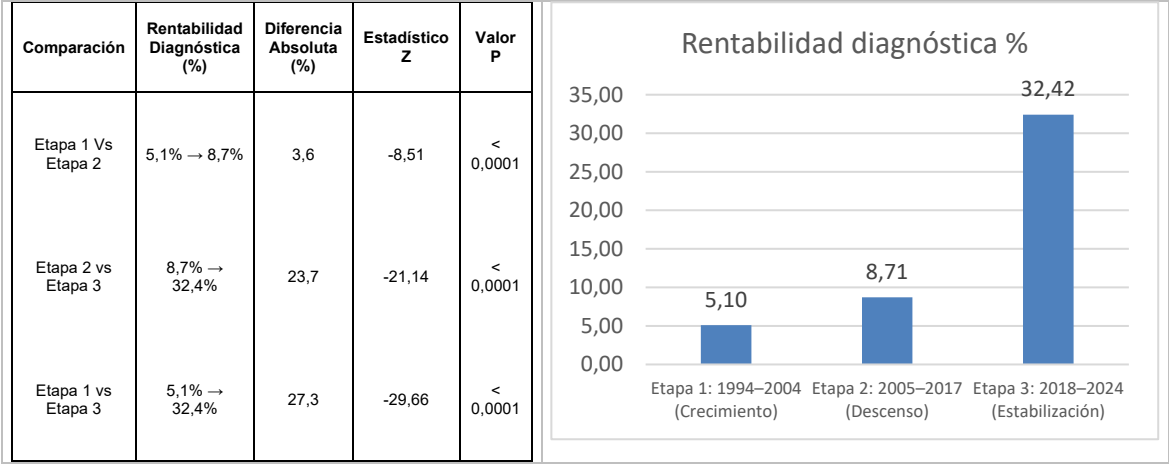


Figura 43. Comparación de la rentabilidad diagnóstica entre etapas evolutivas mediante prueba Z para diferencia de proporciones.

Estos resultados confirman que la evolución del rendimiento diagnóstico no solo es clínicamente relevante, sino también **estadísticamente significativa**, y que responde a un cambio real en la práctica clínica, no atribuible al azar.

9.1.11.2. Tasa de Positividad

La **tasa de positividad** se define como la proporción de procedimientos invasivos que han resultado en un diagnóstico positivo, con respecto al total de técnicas realizadas en un año determinado. A diferencia de la rentabilidad diagnóstica global, este indicador permite visualizar la evolución de la eficacia diagnóstica de forma **longitudinal**, año a año, y detectar posibles inflexiones asociadas a cambios tecnológicos, modificaciones en los criterios de indicación o circunstancias externas como la pandemia.

Tal como se observa en la Figura 44, durante los primeros años del periodo (1994–2004), la tasa de positividad se mantuvo estable y baja, en torno al 4–7%, con mínimos relativos entre 2003 y 2005. Esta etapa coincide con el uso amplio de la AC por edad materna ≥ 35 años, antes de la generalización de los cribados combinados.

A partir de 2008–2010 se inicia una tendencia ascendente progresiva, que se acentúa especialmente desde 2015 en adelante. La tasa de positividad alcanza valores superiores al 30% a partir de 2020, con un máximo histórico en 2022 (**40,65%**). Esta evolución refleja un **cambio profundo en la estrategia clínica**, en la que las técnicas invasivas se reservan progresivamente para casos con mayor probabilidad pretest de anomalía fetal, como malformaciones mayores, alteraciones genéticas familiares o hallazgos ecográficos complejos. Además, durante este periodo se consolida el uso de técnicas de alta resolución como el **array-CGH y el exoma prenatal (WES)**, lo que contribuye al aumento de la capacidad diagnóstica.

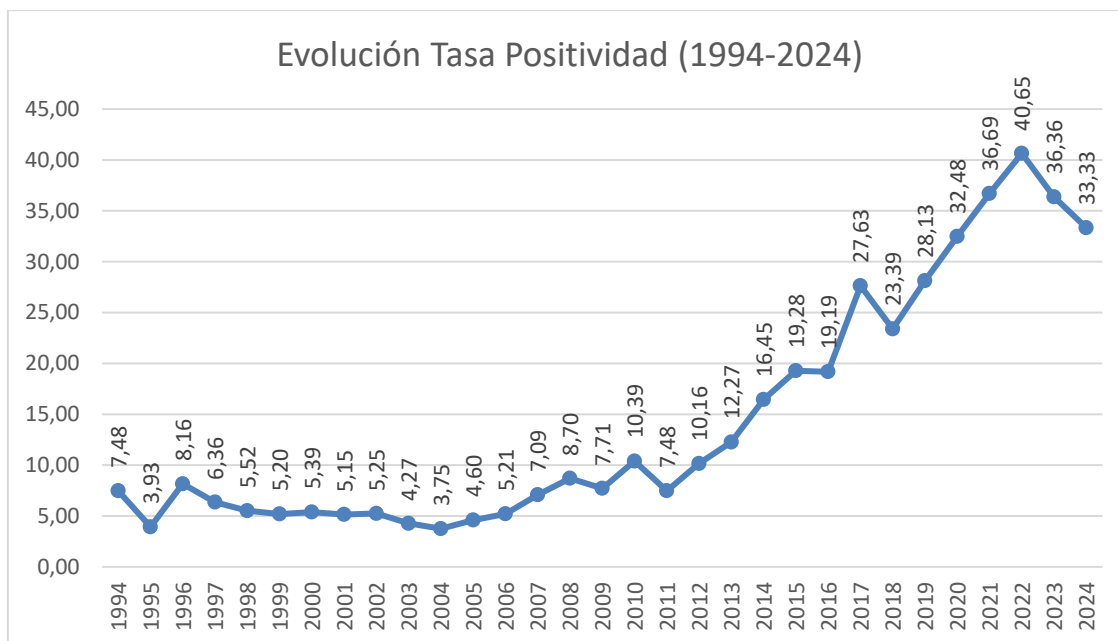


Figura 44. Evolución de la tasa de positividad anual en procedimientos invasivos (1994–2024). Se representa el porcentaje de resultados positivos anuales sobre el total de técnicas invasivas realizadas. Se observa un incremento sostenido a partir de 2010, con máximos históricos desde 2020.

En la **Figura 45** se representa la evolución porcentual anual de las tres categorías diagnósticas (positivo, negativo y no concluyente), observándose cómo la **proporción de estudios negativos desciende de forma constante**, mientras que la de **resultados positivos se incrementa**, en línea con la mayor eficiencia diagnóstica por indicación.

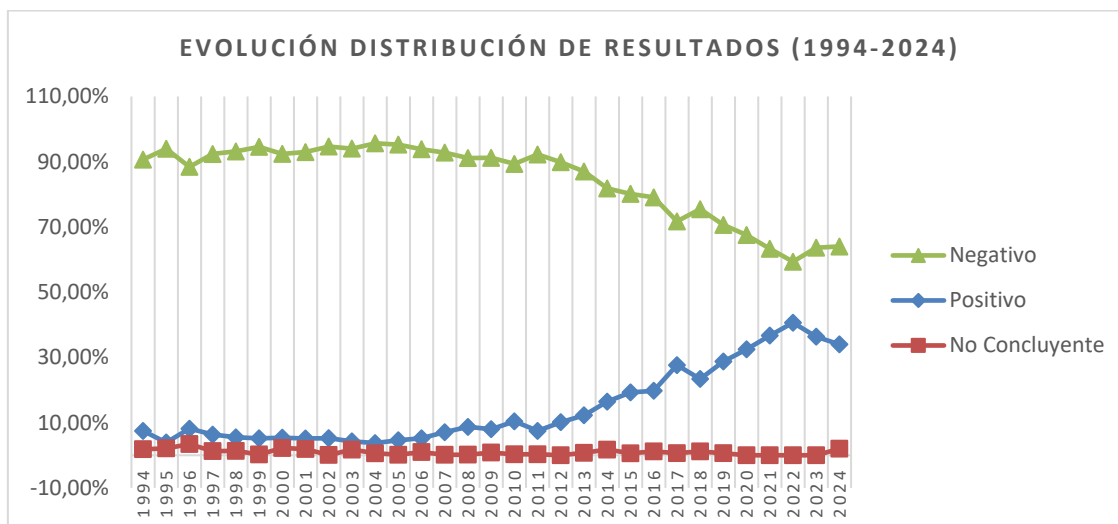


Figura 45. Distribución porcentual anual de los resultados diagnósticos de las técnicas invasivas (1994–2024). La figura muestra la evolución relativa de las categorías diagnósticas (negativo, positivo y no concluyente). Destaca el descenso progresivo de resultados negativos y el aumento sostenido de la proporción de positivos, lo que refleja una mejora en la eficiencia diagnóstica.

9.1.11.3. Número de Pruebas Necesarias para Obtener un Diagnóstico Positivo.

Un indicador complementario a la rentabilidad diagnóstica es el **número necesario para diagnosticar (NND)**, también denominado **número de pruebas necesarias para obtener un diagnóstico positivo (NNPD)**, Este parámetro permite expresar la eficiencia diagnóstica en términos clínicos más directos: **cuántos procedimientos invasivos es necesario realizar, en promedio, para identificar una anomalía genética relevante**. Se calcula como el inverso de la rentabilidad diagnóstica

La evolución de este valor por etapa se resume en la **Figura 46** :

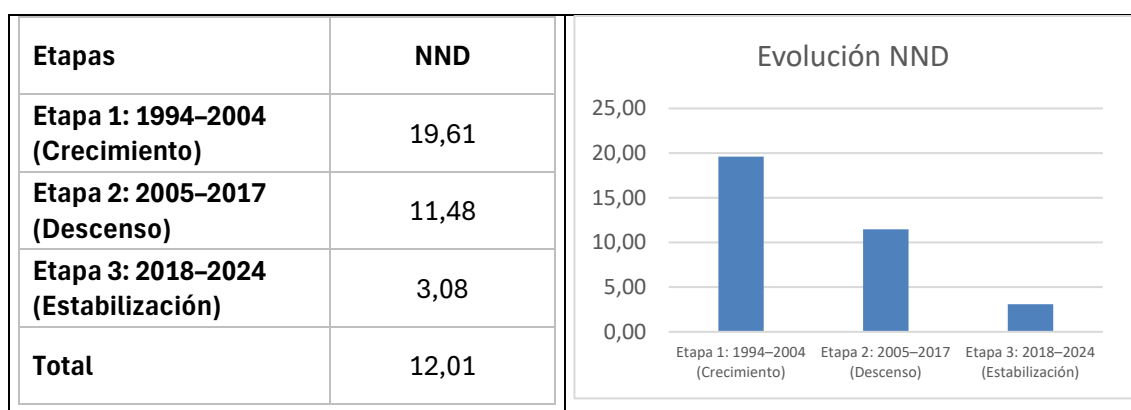


Figura 46. Número de procedimientos invasivos necesarios para obtener un diagnóstico positivo (N).

Como puede observarse, el número de procedimientos necesarios para detectar un diagnóstico positivo ha disminuido drásticamente a lo largo del tiempo. Mientras que en la etapa inicial era necesario realizar casi **20 pruebas para obtener un diagnóstico**, en la etapa más reciente basta con **algo más de 3 procedimientos**. Esta reducción refleja de forma clara la mejora en la **eficiencia y adecuación clínica de las indicaciones** de las técnicas invasivas.

9.1.11.4. Valor Predictivo Positivo por indicación:

El **Valor Predictivo Positivo (VPP)** permite estimar la eficiencia diagnóstica de una técnica invasiva cuando se realiza por una **indicación clínica específica**. Este indicador refleja la proporción de procedimientos con resultado genético positivo entre el total de técnicas realizadas con esa indicación.

La **Tabla 29** resume los resultados de las principales seis indicaciones clínicas más frecuentes en el periodo 1994–2024, junto con los procedimientos realizados tras **TPNI positivo**

Tabla 29. Valor predictivo positivo (VPP) de las técnicas invasivas según indicación clínica (1994–2024).

Indicación	N.º Casos	N.º Positivos	VPP
Screening 2T Positivo	2087	87	4,17 %
Edad Materna	6572	288	4,38 %
Marcador Ecográfico Cromosomopatía	526	51	9,70 %
Screening Combinado 1T Positivo	1262	154	12,20 %
Malformación Fetal.	801	179	22,35 %
TN Aumentada	524	207	39,50 %
TPNI: Positivo	78	63	80,77 %

Los resultados muestran una **gradación muy marcada en la eficiencia diagnóstica según la indicación clínica** para la realización de técnicas invasivas. Tal como se observa en la Figura 47, las indicaciones clásicas como **cribado de segundo trimestre positivo y edad materna ≥ 35 años** presentan un **valor predictivo positivo (VPP)** bajo, del 4,17% y 4,38% respectivamente, lo que evidencia su escasa capacidad discriminativa en la práctica actual.

Por el contrario, las indicaciones derivadas de hallazgos ecográficos específicos, como **TN aumentada (VPP: 39,5%)** o **malformaciones fetales mayores (VPP: 22,35%)**, muestran una eficiencia diagnóstica notablemente superior. En este mismo grupo, el hallazgo de **marcadores ecográficos asociados a cromosomopatías** presenta un VPP intermedio (9,7%).

Destaca de forma especial el grupo de **TPNI positivo**, con un VPP del **80,77%**, el más elevado del análisis, lo que refuerza su papel como **indicador**

de altísima sospecha genética y justifica plenamente la indicación de confirmación invasiva en estos casos.

Este análisis respalda de forma sólida la **evolución hacia una medicina fetal más selectiva y eficiente**, en la que la indicación de técnicas invasivas se basa en un perfil de riesgo mucho más definido y con una mayor rentabilidad diagnóstica.

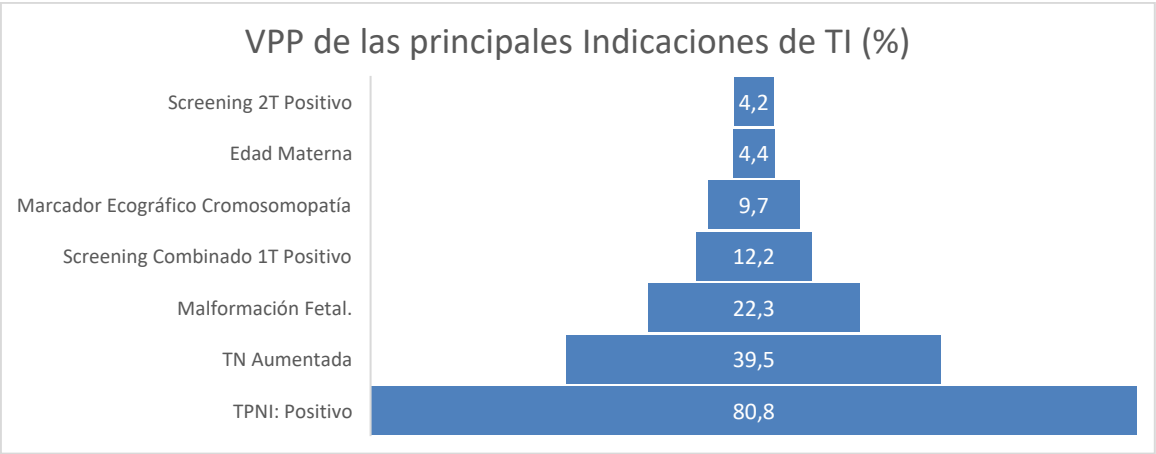


Figura 47. Valor Predictivo Positivo (VPP) de las principales indicaciones clínicas para técnicas invasivas (1994–2024).

9.1.11.5. Comparativa Utilidad diagnóstica entre las diferentes técnicas diagnósticas

9.1.11.5.1. Evaluación utilidad diagnóstica por técnica invasiva

Se realizó una comparativa entre las dos técnicas invasivas más representativas de la cohorte: **AC** y **BVC transcervical**, excluyendo del análisis principal la biopsia transabdominal y la CC debido al bajo número de procedimientos (<20 casos), lo que limita su valor inferencial.

Tabla 30. Comparativa de utilidad diagnóstica entre técnicas invasivas (AC vs. Biopsia Transcervical)

Técnica Invasiva	N.º Total Procedimientos	Positivos	Total, Evaluables*	Rentabilidad Diagnóstica (%)	N diagnóstico (1/VPP)
Amniocentesis	14456	973	14243	6,83	14,64
Biopsia Transcervical	624	271	605	44,79	2,23

* Evaluables = positivos + negativos (excluyendo no concluyentes y vacíos)

Como se observa en la **Tabla 30**, la **biopsia transcervical** muestra una **rentabilidad diagnóstica significativamente superior (44,8%)** en comparación con la AC (6,8%). Este resultado se traduce en **NND** mucho menor para la BVC-TC (2,2) frente a la AC (14,6), reflejando su aplicación más dirigida a casos de alta sospecha (principalmente en el primer trimestre y en indicaciones genéticas concretas).

Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que el tipo de técnica invasiva **no solo se asocia al momento gestacional**, sino también al **perfil de indicación y selección clínica**, lo que condiciona de forma significativa su utilidad diagnóstica.

9.1.11.5.2. Evolución de la utilidad diagnóstica por técnica invasiva y etapa

El análisis de la rentabilidad diagnóstica de las técnicas invasivas a lo largo del periodo 1994–2024 muestra una evolución significativa tanto en la **frecuencia de uso** como en su **eficiencia diagnóstica**, en función de la técnica utilizada y del contexto temporal.

Tabla 31. Comparación de la utilidad diagnóstica de AC y BVC transcervical por etapa evolutiva (1994–2024).

Técnica	Métrica	Etapa 1: 1994–2004 (Crecimiento)	Etapa 2: 2005–2017 (Descenso)	Etapa 3: 2018–2024 (Estabilización)
Amniocentesis	N.º Evaluables	7.929	5.676	638
	Rentabilidad (%)	5,16	7,28	23,67
	NND	19,39	13,74	4,23
BVC-TC	N.º Evaluables	—	279	326
	Rentabilidad (%)	—	38,35	50,31
	NND	—	2,61	1,99

Tal como se muestra en la **Tabla 31**, la **AC** fue la técnica predominante durante la etapa de crecimiento (1994–2004), con una rentabilidad diagnóstica de **5,16%**, lo que implicaba la necesidad de realizar aproximadamente **19,4 procedimientos para obtener un diagnóstico positivo**. En la etapa de descenso (2005–2017), la eficiencia mejora ligeramente (7,28%; N=13,7), y en la fase de estabilización (2018–2024) alcanza una rentabilidad del **23,67%**, evidenciando una indicación más selectiva y precisa.

Por otro lado, la **BVC transcervical** (introducida en la etapa 2) muestra desde su implementación una rentabilidad diagnóstica mucho más elevada. Durante la etapa de descenso alcanza un **38,35%** (N=2,6), y en la etapa de estabilización se incrementa hasta el **50,31%**, es decir, **1 diagnóstico por cada 2 procedimientos realizados**, lo que refleja un uso altamente dirigido en contextos de alta sospecha (alteraciones genéticas precoces o hallazgos ecográficos en el primer trimestre).

Estos datos confirman que la evolución temporal no solo ha afectado al volumen de procedimientos, sino que también ha mejorado su **valor predictivo y eficiencia clínica**, especialmente gracias a una mejor selección de indicaciones y a la incorporación progresiva de técnicas de mayor resolución genética.

9.1.11.6. Contribución diagnóstica de las técnicas genéticas aplicadas

Las muestras obtenidas mediante técnicas invasivas fueron procesadas con distintos métodos de análisis genético a lo largo del periodo 1994–2024. La **eficiencia diagnóstica** de cada uno de estos métodos se ha evaluado calculando su **rentabilidad diagnóstica** (proporción de estudios con resultado positivo entre los evaluables) así como el **NND**

Tal como se resume en la **Figura 48**, los métodos con mayor rendimiento fueron la **secuenciación dirigida (Sanger)** y el **exoma prenatal (WES)**, con rentabilidades del **47,3% y 42,6%**, respectivamente. Estas técnicas, utilizadas en contextos de alta sospecha clínica, requirieron realizar apenas 2,1 y 2,3 estudios para obtener un diagnóstico positivo, lo que las posiciona como herramientas altamente eficientes.

La **QF-PCR**, si bien tiene una rentabilidad intermedia (20,2%), destaca por su rapidez y utilidad en la detección de aneuploidías comunes. Por su parte, el **cariotipo convencional** y el **array-CGH**, aunque ampliamente aplicados, mostraron rentabilidades más modestas (7,6% y 6,0%, respectivamente), lo que refleja su uso más extendido en cohortes con menor sospecha específica.

Estos datos reflejan cómo la incorporación progresiva de métodos genéticos de alta resolución ha mejorado la eficiencia diagnóstica de las técnicas invasivas, especialmente en los casos más complejos o seleccionados.

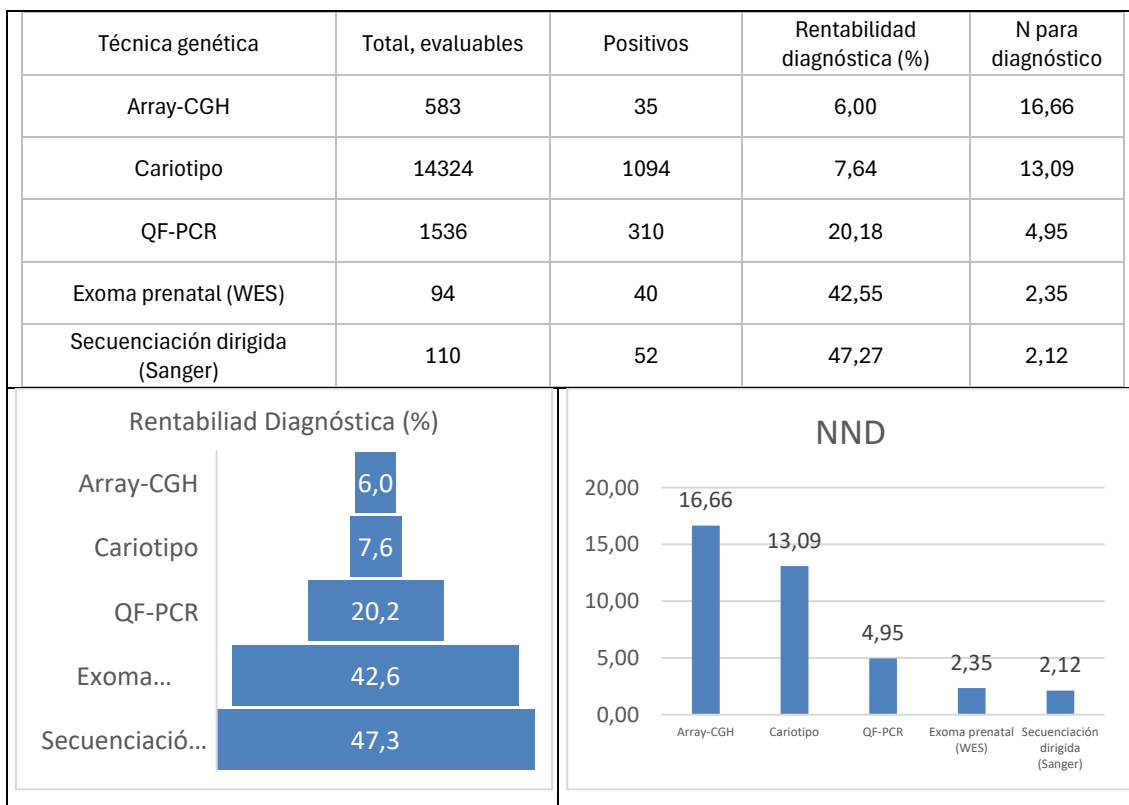


Figura 48. Rentabilidad diagnóstica y número necesario de estudios (NND) para alcanzar un diagnóstico positivo según la técnica genética aplicada (1994–2024).

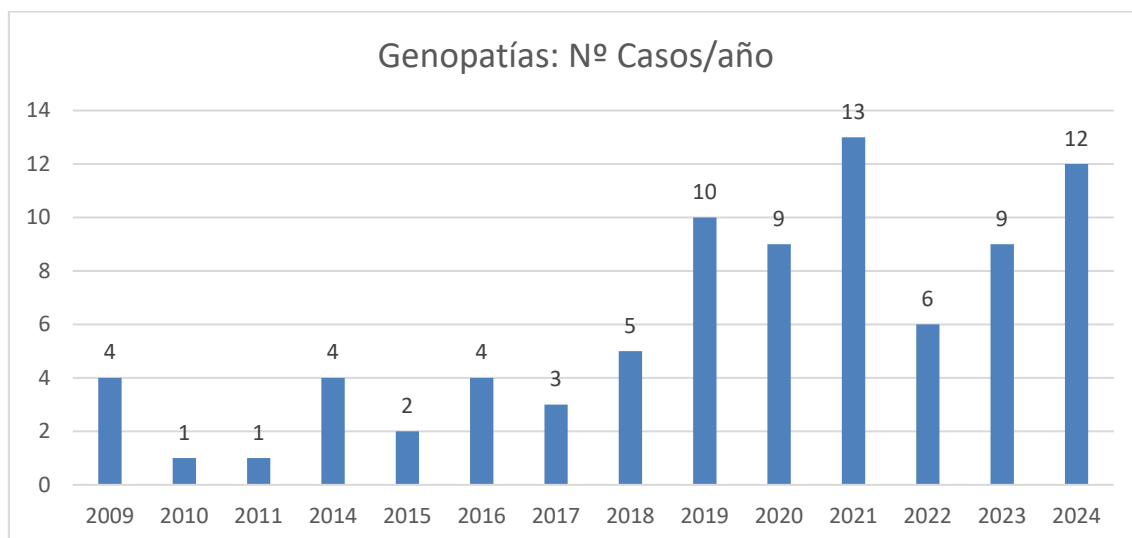
9.1.12. Utilidad del Diagnóstico Prenatal Invasivo en la Identificación de Genopatías, Enfermedades Raras, poco frecuentes o Minoritarias

El diagnóstico prenatal de genopatías o enfermedades raras representa una de las áreas de mayor impacto clínico de las técnicas invasivas, especialmente cuando se combinan con tecnologías genéticas avanzadas. Muchas de estas patologías no son detectables mediante citogenética convencional y requieren estudios moleculares específicos o de alto rendimiento. En este apartado se analiza la frecuencia, evolución temporal, indicaciones clínicas, técnicas empleadas y rendimiento diagnóstico en los casos de genopatías identificados durante el periodo 2009–2024.

9.1.12.1. Frecuencia y Evolución Temporal

Durante el periodo de estudio se identificaron **83 casos** con diagnóstico genético prenatal compatible con genopatías, enfermedad rara o enfermedades minoritarias. Evidenciándose que el diagnóstico de la frecuencia de genopatías ha aumentado significativamente, especialmente desde 2018. Mientras que en los primeros años (2009–2017) el número de casos anuales osciló entre 1 y 5, a partir de 2018 se observa un ascenso sostenido, alcanzando un máximo de **13 casos en 2021** y **12 en 2024** (Tabla 32).

Tabla 32. Número anual de genopatías diagnosticadas prenatalmente (2009–2024).



Este aumento no se explica únicamente por una mayor indicación de técnicas invasivas, sino por la incorporación progresiva de técnicas como la **secuenciación dirigida de genes** (diagnóstico clínico orientado) y, especialmente, del **exoma clínico** en los últimos cinco años.

9.1.12.2. Tasa de genopatías respecto a la TI e incidencia relativa a los partos

Como observamos en **Figura 49** representándose conjuntamente la **tasa de genopatías respecto al total de técnicas invasivas realizadas** (izquierda) y la **incidencia ajustada por mil nacimientos** (derecha). Ambas muestran una **tendencia creciente**, especialmente significativa a partir del año 2018, coincidiendo con la **implantación progresiva del exoma clínico como herramienta diagnóstica prenatal**. La mayor pendiente observada entre 2018 y 2021 refleja no solo un aumento en el uso de estudios genéticos, sino también una mejora en la selección de casos candidatos y la capacidad técnica del laboratorio para analizar mutaciones raras.

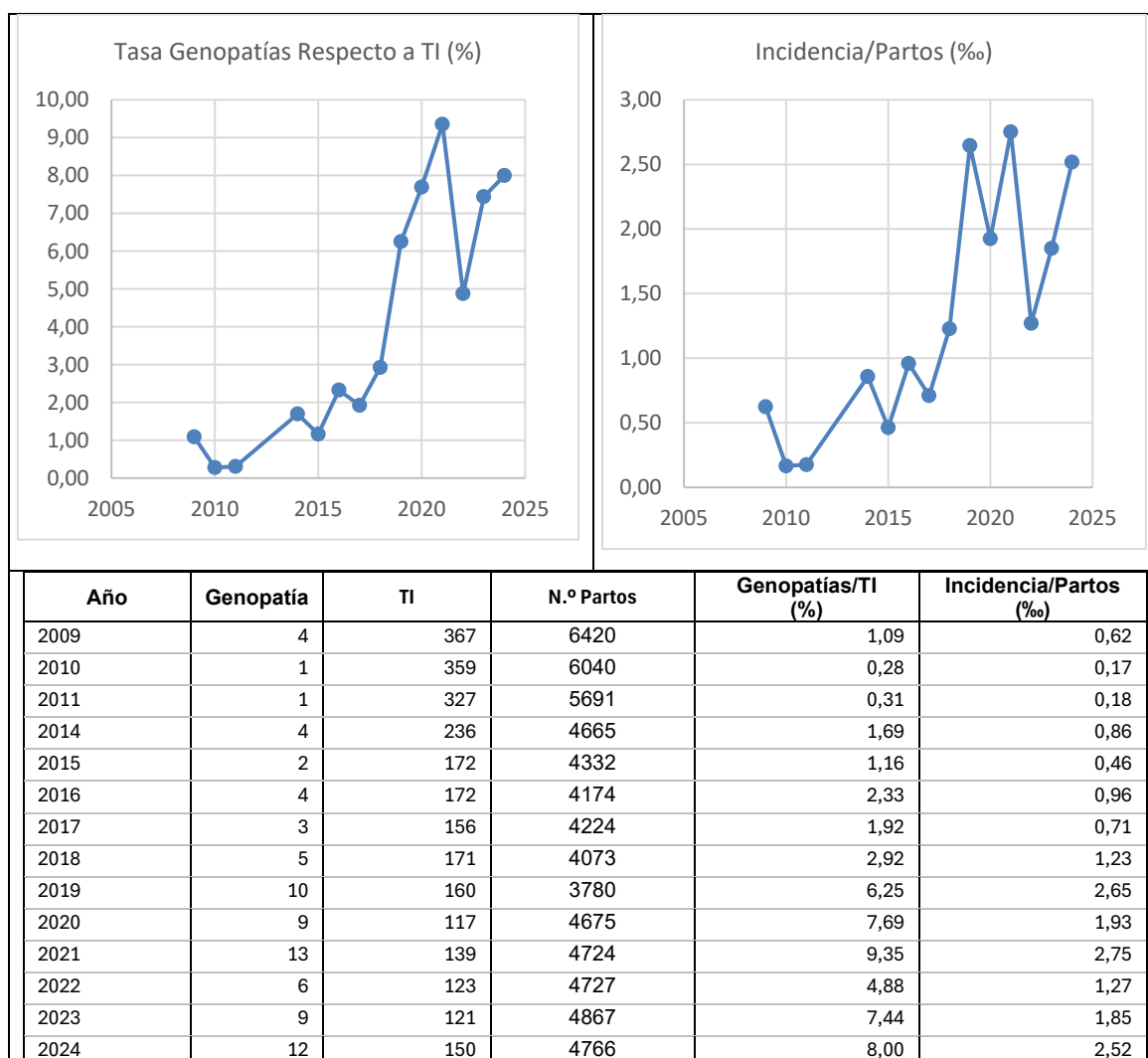


Figura 49. Evolución de la tasa de genopatías respecto a las técnicas invasivas (%) y su incidencia por mil partos (‰) en el periodo 2009–2024. Debajo se muestra la tabla de datos correspondiente, que incluye el número total de partos y de técnicas invasivas (TI)

9.1.12.3. Técnica diagnóstica y metodología genética

Respecto a la metodología genética empleada, de los **83 casos** de enfermedades raras diagnosticadas prenatalmente, **47 casos (56,6%)** fueron identificados mediante **secuenciación dirigida** de genes individuales o paneles específicos. Estos diagnósticos se realizaron en base a una **sospecha clínica concreta** derivada de los hallazgos ecográficos o antecedentes familiares, y fueron clasificados en las tablas como “*No estudiado*”, al no haberse realizado un análisis genómico amplio.

Por otro lado, **36 casos (43,4%)** fueron diagnosticados mediante **exoma clínico prenatal**, lo que permitió detectar **variantes patogénicas** en genes que no estaban inicialmente considerados o cuya manifestación fenotípica era inespecífica. Esta estrategia ha demostrado ser especialmente útil en situaciones clínicas complejas o atípicas, donde la secuenciación dirigida no habría sido suficiente para alcanzar un diagnóstico preciso.

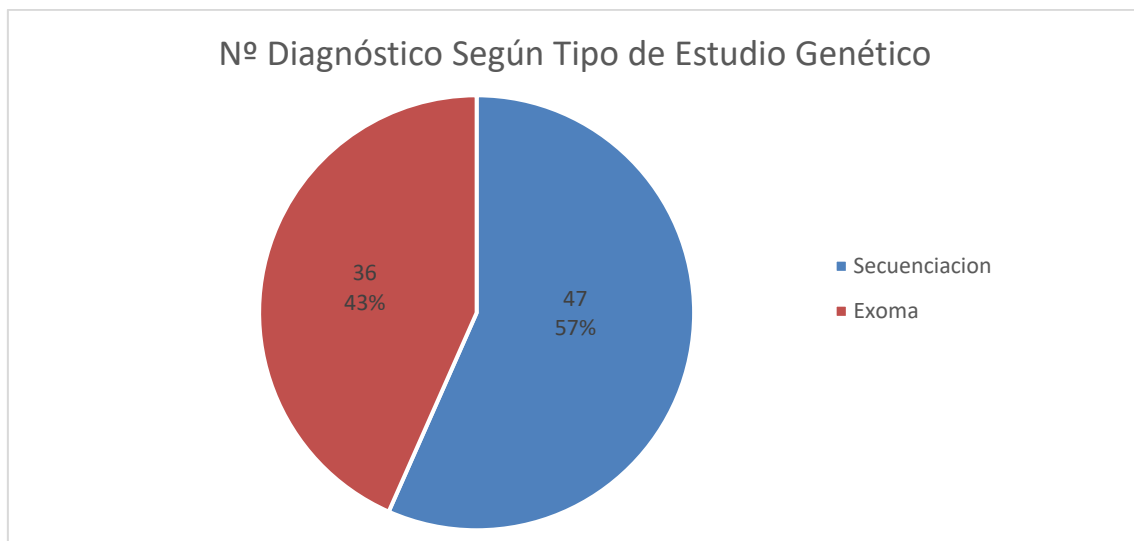


Figura 50. Distribución de los diagnósticos genéticos prenatales según el tipo de estudio realizado.

La distribución relativa de estas metodologías se muestra en la **Figura 50**, donde se aprecia que, si bien la secuenciación dirigida continúa siendo la modalidad más utilizada, el exoma clínico representa una proporción creciente de los diagnósticos, especialmente en los últimos años. Esta evolución metodológica ha supuesto un **avance significativo en la capacidad de detección de genopatías** en el contexto del diagnóstico invasivo prenatal.

En relación con la vía de obtención de la muestra fetal (**Figura 51**), la **AC** fue el procedimiento más frecuentemente utilizado, con un total de **54 casos** (65,1%), seguida de la **BVC transcervical** con **29 casos** (34,9%).

Al analizar el tipo de estudio genético aplicado según la técnica invasiva, se observa que el **exoma clínico** fue más frecuente en muestras obtenidas por

AC (**30 de 54 casos; 55,6%**), mientras que la **secuenciación dirigida** predominó en las biopsias coriales (**23 de 29 casos; 79,3%**).

Esta distribución sugiere un patrón clínico y temporal: la **BVC** se indicó preferentemente en **gestaciones tempranas con sospecha clínica concreta**, en su mayoría por antecedentes familiares de enfermedades genéticas conocidas. En estos casos, los progenitores eran portadores identificados de variantes patogénicas, y se pudo aplicar directamente una estrategia diagnóstica dirigida. Por el contrario, el **exoma clínico** se utilizó mayoritariamente en situaciones sin diagnóstico genético previo, con fenotipos ecográficos complejos o atípicos que requerían una aproximación amplia, habitualmente a partir de la semana 16 mediante AC.

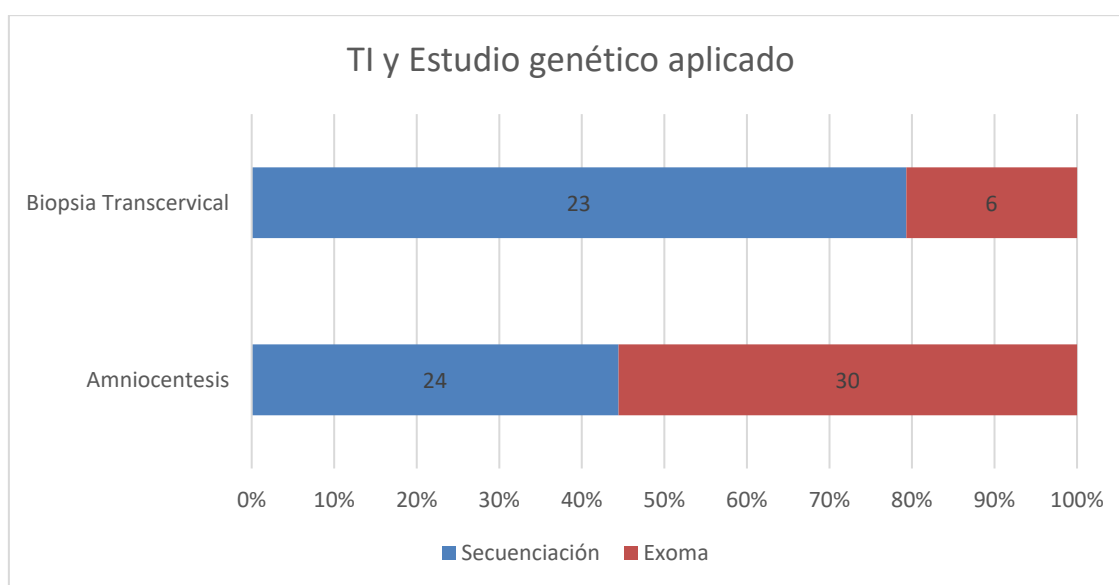


Figura 51. Técnica invasiva y método genético aplicado según resultado diagnóstico.

9.1.12.4. Indicaciones clínicas por la que se realiza el estudio en los casos de genopatías

Las indicaciones clínicas que motivaron la realización de la técnica invasiva y el análisis genético se distribuyeron principalmente en cinco grandes categorías: **malformación fetal**, **padres portadores de enfermedad genética**, **marcadores ecográficos de cromosomopatía**, **TN aumentada** e **hidrops fetal**. La distribución de estas indicaciones según el tipo de estudio genético aplicado se resume en la **Figura 52**.

En el grupo de **secuenciación dirigida**, la indicación más frecuente fue la **condición de portadores conocidos de enfermedad genética** (n=29; 61,7%), seguida de la **presencia de malformaciones estructurales** (n=14; 29,8%). Esta distribución apoya lo descrito previamente: en estos casos, el diagnóstico se realiza en **contextos clínicos con sospecha concreta y antecedentes familiares**, lo que permite orientar el análisis hacia un gen o panel específico desde el inicio.

Por otro lado, los **casos evaluados mediante exoma clínico** mostraron una distribución inversa. La indicación predominante fue la **presencia de malformaciones fetales complejas** (n=26; 72,2%), mientras que solo en **6 casos** (16,7%) la técnica fue indicada por **antecedentes familiares o riesgo genético conocido**. Esto refuerza el papel del exoma como herramienta diagnóstica de **segunda línea**, aplicada cuando el fenotipo ecográfico es sugestivo, pero no sindrómico, o cuando las técnicas convencionales y dirigidas no han resultado concluyentes.

Otras indicaciones menos frecuentes fueron la **TN aumentada** (n=7) y la presencia de **marcadores ecográficos aislados** (n=6), más comúnmente evaluadas mediante exoma. El **hidrops fetal** fue una indicación poco representada en la muestra total (n=1), únicamente en el grupo de secuenciación.

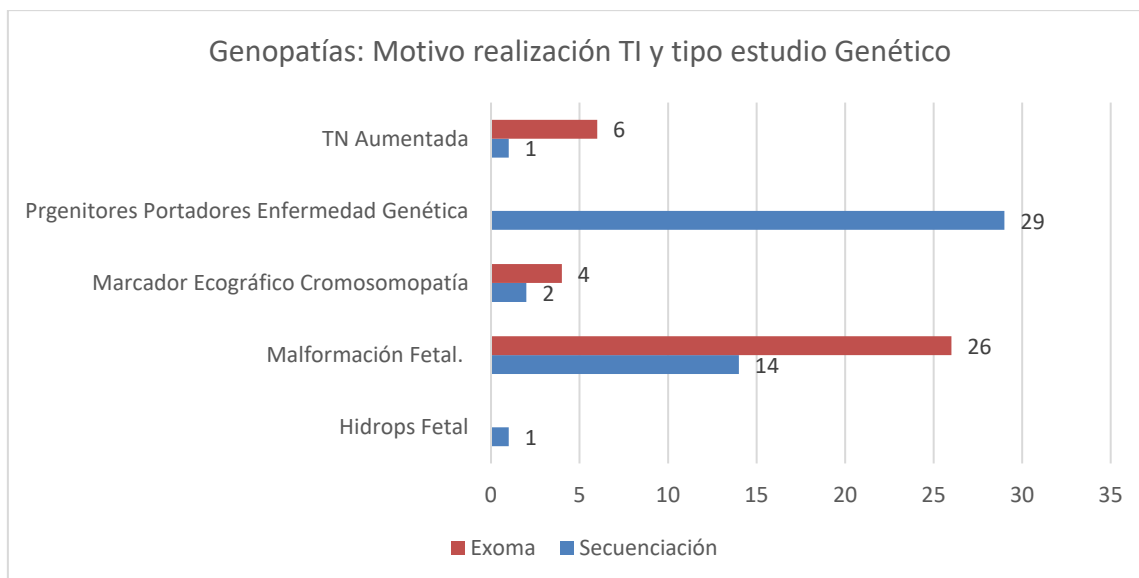


Figura 52. Distribución de las indicaciones clínicas para la realización de estudio genético según el tipo de análisis (secuenciación dirigida vs. exoma)

9.1.12.1. Valor añadido y evolución diagnóstica

La introducción progresiva del **exoma prenatal** a partir de 2019 ha permitido duplicar el número de diagnósticos de enfermedades raras respecto a los años previos. Como se muestra en la **Figura 53**, el número de genopatías diagnosticadas por exoma superó al de diagnóstico dirigido a partir de 2021.

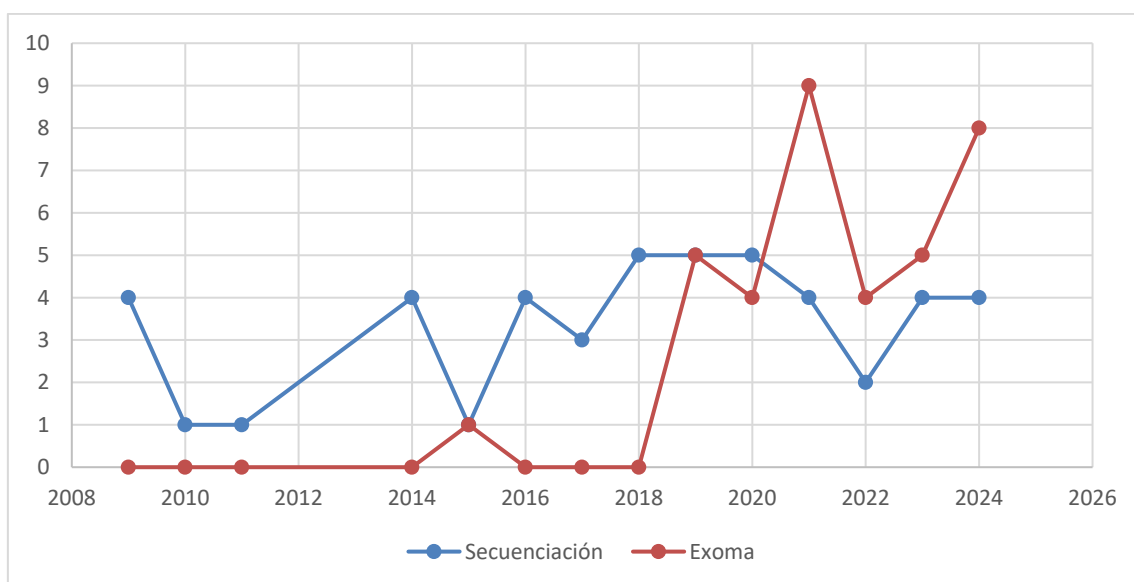


Figura 53. Evolución anual del número de diagnósticos dirigidos vs. diagnósticos por exoma. (2009-2024).

Este cambio de paradigma implica no solo una mejora en el rendimiento diagnóstico, sino también un acceso más equitativo al diagnóstico en aquellos casos sin sospecha clínica precisa.

9.2. Identificación de Factores Asociados al Cambio en el Número de Técnicas

9.2.1. Número de Partos:

9.2.1.1. Evolución temporal, Serie Histórica del número de partos en el HMI (1980–2024)

La evolución del número de partos en el HMI de Málaga se analiza mediante una serie histórica (1980–2024), la cual se representa gráficamente en la **Figura 55**.

La evolución del número de partos en el Hospital Materno Infantil (HMI) de Málaga entre 1980 y 2024 muestra un comportamiento claramente no lineal, reflejando los efectos combinados de cambios estructurales sanitarios, reorganización asistencial y evolución demográfica.

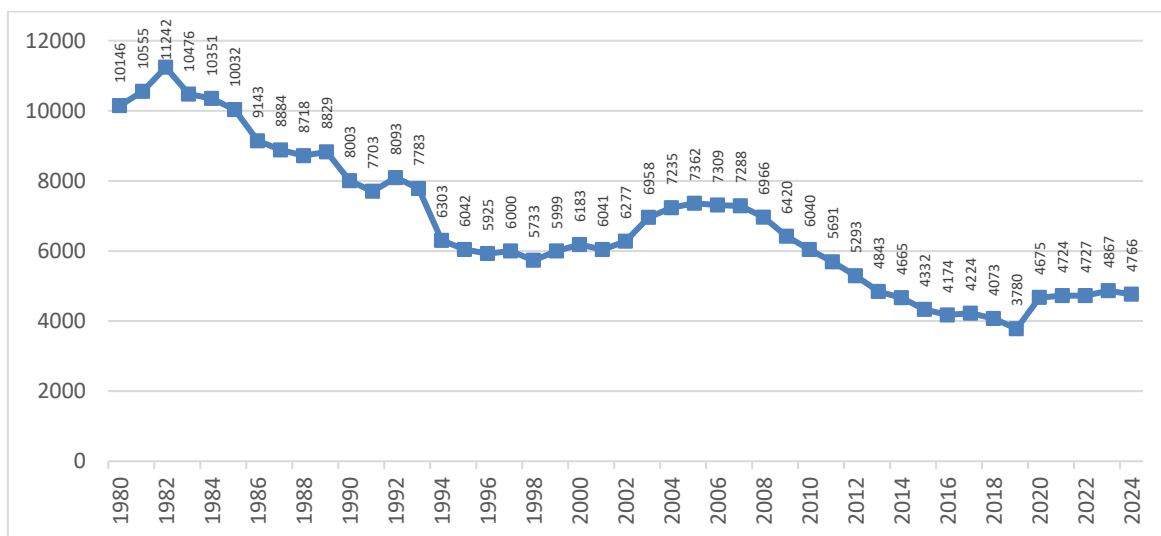


Figura 54. Serie Histórica de Partos en HMI

9.2.1.2. Análisis Evolutivo de la Serie Histórica de Partos en el Hospital Materno Infantil (1981-2024)

El estudio de la serie histórica del número de partos en el Hospital Materno Infantil (HMI) de Málaga entre los años 1981 y 2024 revela una evolución no lineal, para su análisis se utilizó un modelo de regresión polinómica de grado 5, que ofrece un ajuste excelente a la serie observada ($R^2 = 0,94$), tal como se representa en la **Figura 55**, caracterizada por 5 principales fases sucesivas de crecimiento, meseta, descenso, estabilización y repunte. Esta dinámica compleja refleja la influencia de factores estructurales en la organización sanitaria, cambios demográficos y la apertura o cierre de otras maternidades en la provincia.

El ajuste permite identificar con precisión las siguientes etapas:

1. Fase de crecimiento inicial (1981-1983)

Durante los primeros años tras la apertura del HMI en 1981, se produjo una concentración de partos en este centro. El cierre de la maternidad del Hospital Carlos Haya (1981) y la progresiva transferencia de actividad desde el Hospital Civil propiciaron un rápido incremento de partos, alcanzándose el pico máximo en 1982 con 11.242 nacimientos.

2. Fase de meseta y declive progresivo (1984-1994)

A partir de 1984 se observa un descenso paulatino, que reduce los partos de más de 10.000 a cerca de 6.300. Este cambio coincide con la apertura de la maternidad del Hospital de la Axarquía en 1985 y, posteriormente, con el inicio de actividad del Hospital de Antequera en 1990. La puesta en marcha del Hospital Costa del Sol en 1993-1995 profundizó esta caída, al ofrecer una alternativa asistencial en la zona oriental de la provincia.

3. Fase de estabilización y repunte parcial (1995-2007)

Entre 1995 y 2007 la curva se estabiliza entre 5.700 y 7.300 partos anuales. En esta fase se produce un leve repunte, coincidente con el aumento poblacional en Málaga y la llegada de población inmigrante en edad fértil. El sistema hospitalario se mantuvo sin grandes cambios estructurales en este periodo, lo que contribuyó a la estabilidad.

4. Fase de descenso acelerado (2008-2019)

Desde 2008 se inicia una caída sostenida, desde 7.288 partos hasta 3.780 en 2019. Este descenso se vincula con la apertura del Hospital Quirón Málaga en 2009, la reducción de la natalidad a nivel nacional y regional, y los efectos de la crisis económica de 2008. El cierre progresivo de partos en algunos centros públicos y la redistribución de pacientes hacia centros privados también influyeron.

5. Fase de estabilización postcentralización (2020-2024)

Desde 2020 se observa una estabilización de partos en torno a los 4.700 anuales. Esta fase coincide con la reunificación de la actividad obstétrica en el HMI tras el cierre de la maternidad del Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Además, el cierre de la maternidad del Hospital Dr. Gálvez en 2023 podría haber contribuido a sostener esta estabilización. A pesar de la persistencia de una natalidad baja, el HMI se consolida como centro de referencia.

En conjunto, este análisis permite comprender la evolución de la actividad obstétrica del HMI desde una perspectiva histórica, estructural y poblacional, aportando elementos clave para la planificación de recursos sanitarios en el ámbito materno-infantil, así como contextualiza la carga obstétrica sobre la que se han aplicado las técnicas invasivas en el periodo de estudio.

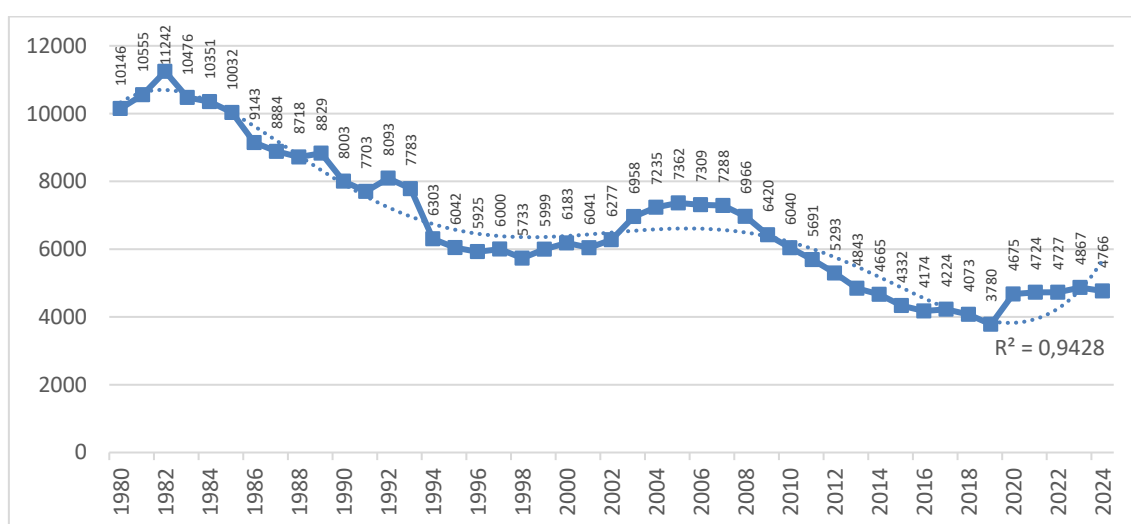


Figura 55. Serie Histórica de Partos en HMI y Análisis de tendencia. 1980-2024

9.2.1.3. Análisis contextual del número de partos en el HMI en relación con la Provincia de Málaga, Andalucía y España

Con el objetivo de comprender la evolución del número de partos atendidos en el Hospital Materno Infantil (HMI) de Málaga en un contexto más amplio, se realizó un análisis comparativo de la natalidad a nivel provincial (Málaga), autonómico (Andalucía) y nacional (España) desde 1975 hasta 2023.

9.2.1.3.1. Evolución de la natalidad por periodos:

El análisis de los nacimientos en la provincia de Málaga desde 1975 hasta 2022 permite situar su evolución en el marco de las tendencias demográficas observadas en Andalucía y en el conjunto de España. A lo largo de estas casi cinco décadas, la provincia ha seguido de forma paralela y proporcional los mismos patrones que se observan a nivel regional y nacional.

9.2.1.3.1.1. 1975–1995: descenso sostenido

Desde mediados de los años setenta, se constata un descenso progresivo del número de nacimientos, que en España superaba los 650.000 anuales en 1975 y en Andalucía rondaba los 110.000. Málaga, en ese mismo año, registraba cerca de 19.000 nacimientos. Esta tendencia descendente se mantuvo hasta mediados de los años noventa, cuando se alcanzó un mínimo histórico: alrededor de 360.000 nacimientos en España, 70.000 en Andalucía y unos 11.000 en Málaga.

9.2.1.3.1.2. 1996–2008: repunte generalizado por inmigración y bonanza económica

A partir del cambio de siglo, coincidiendo con un aumento de la población inmigrante (108) y otros factores socioeconómicos, se produjo un repunte generalizado de la natalidad. Este incremento fue especialmente visible entre los años 2000 y 2008, cuando se alcanzó un nuevo pico: más de 500.000 nacimientos en España, alrededor de 90.000 en Andalucía y más de 17.000 en la provincia de Málaga.

9.2.1.3.1.3. **2009–2023: nuevo descenso tras la crisis de 2008**

Sin embargo, tras la crisis económica de 2008, la natalidad volvió a experimentar una caída sostenida, situándose en 2022 por debajo de los 350.000 nacimientos a nivel nacional, aproximadamente 60.000 en Andalucía y cerca de 12.000 en Málaga.

Este comportamiento paralelo indica que **la evolución de los nacimientos en Málaga es representativa del patrón general observado tanto en Andalucía como en el conjunto del país**. Además, la provincia de Málaga ha mantenido de forma constante una **contribución significativa al total de nacimientos de la comunidad autónoma**, situándose entre el 17 % y el 20 % del total andaluz en los distintos periodos (**Figura 56**).

Esta coherencia en la evolución de la natalidad permite interpretar que los cambios en la actividad obstétrica del HMI, incluyendo la indicación de técnicas invasivas, se enmarcan en un comportamiento demográfico regional y nacional, más que en un fenómeno local aislado.

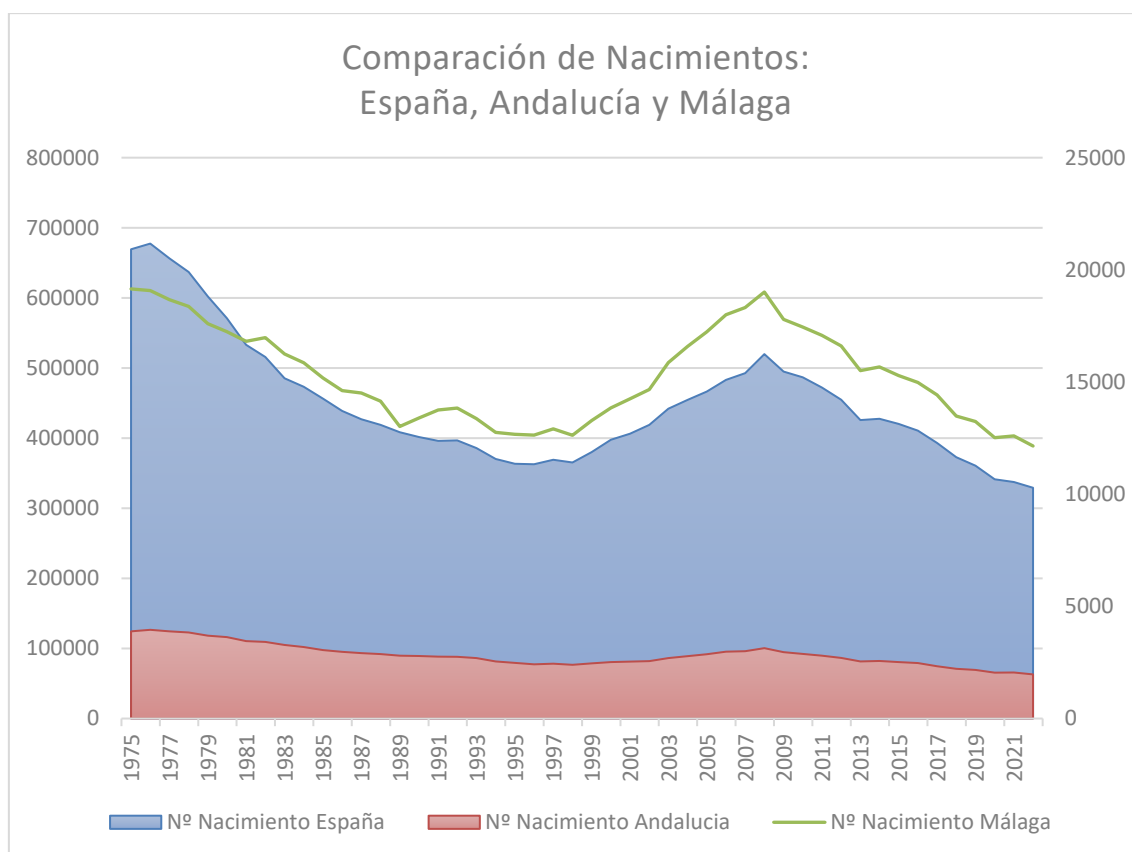


Figura 56. Evolución comparativa del número de nacimientos en España, Andalucía y la provincia de Málaga (1975–2023). La gráfica muestra la evolución paralela del número de nacimientos a nivel nacional, autonómico y provincial durante las últimas cinco décadas. Se observa una clara correspondencia temporal entre las tres curvas, con descenso sostenido entre 1975 y 1995, repunte entre 2000 y 2008, y nuevo descenso tras la crisis económica.

9.2.1.4. Evolución del peso asistencial del HMI sobre el total de partos provinciales (1980–2023)

En la **Figura 57** se representa la evolución del número total de partos en la provincia de Málaga (barras azules), los partos atendidos específicamente en el Hospital Materno Infantil (barras naranjas), y el porcentaje que representan estos últimos sobre el total provincial (línea roja con escala secundaria).

Esta representación evidencia varios hitos clave en la participación del HMI dentro del sistema sanitario provincial:

1989: Máxima concentración en el HMI (67,82 %). Coincide con la etapa en la que la mayor parte de la actividad obstétrica pública se centralizaba en el HMI, antes de que otras maternidades adquirieran protagonismo.

2016: Mínimo histórico (27,87 %). Este descenso refleja la desconcentración de partos públicos hacia otros centros, el aumento de nacimientos en el sector privado y la coexistencia con otras maternidades activas.

2020–2023: Repunte progresivo. A partir del cierre de la maternidad del Hospital Virgen de la Victoria (2020) y de la Clínica Gálvez (2023), se observa un incremento sostenido del peso relativo del HMI en la provincia, alcanzando el 40,1 % en 2023, niveles similares a los años 2005-2007, lo que consolida su papel como centro de referencia en la atención obstétrica pública.

Este indicador (el **% de partos en el HMI respecto al total provincial**) refleja de forma clara el grado de centralización/descentralización de la atención obstétrica pública en Málaga a lo largo del tiempo, influido por factores estructurales, sanitarios y demográficos.

Desde una perspectiva epidemiológica, esta evolución ayuda a entender los cambios en la carga asistencial del HMI y contextualiza la dinámica observada en la realización de técnicas invasivas, ya que un mayor volumen asistencial puede favorecer tanto su indicación como su concentración en centros de referencia.

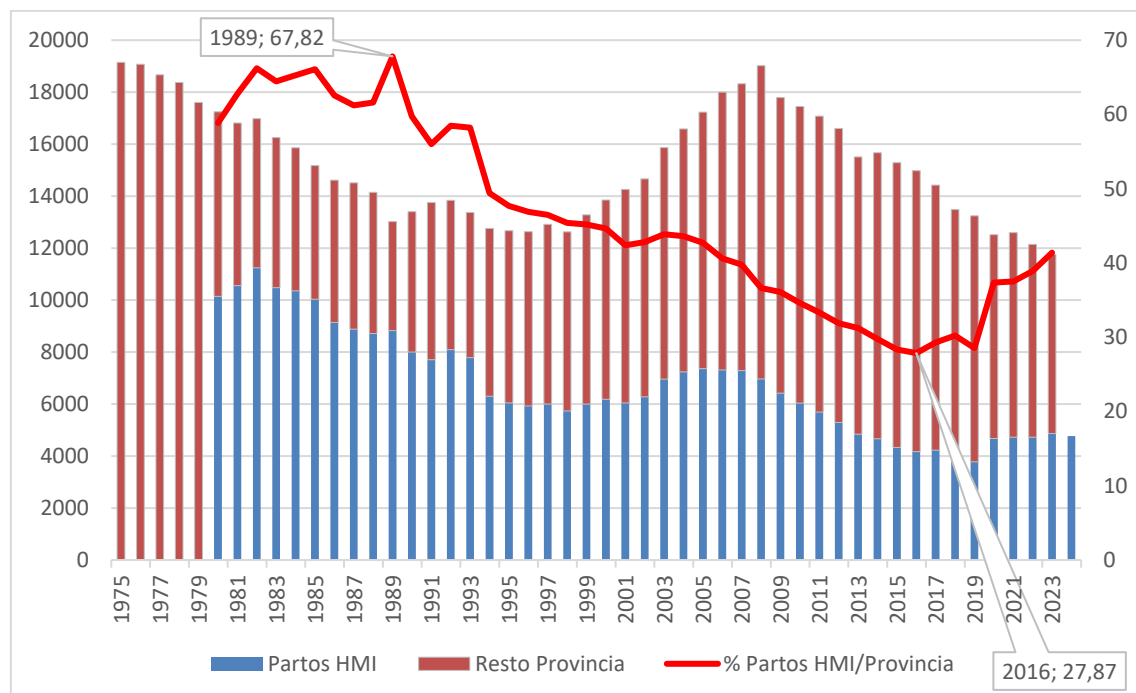


Figura 57. Evolución del peso asistencial del HMI sobre el total de partos provinciales (1980–2023)

Esta métrica ayuda a contextualizar la evolución de las técnicas invasivas no solo en función del número absoluto de gestantes, sino del **grado de concentración asistencial**, lo cual puede justificar su mantenimiento en centros de referencia como el HMI.

9.2.1.5. Evaluación de la Variabilidad Interanual de los Nacimientos: Comparación Territorial y su Relación con la Actividad Obstétrica del HMI

9.2.1.5.1. Comparación de la Variabilidad Interanual entre Málaga, Andalucía y España.

El análisis de la variación interanual del número de nacimientos entre 1975 y 2023 revela un comportamiento generalizado de **oscilación cíclica con descensos más marcados en épocas de crisis económica o demográfica**. Como se muestra en la **Figura 58**, las tres curvas (España, Andalucía y Málaga) siguen patrones muy similares, con mayor inestabilidad en los años ochenta y noventa, un repunte positivo entre 2000 y 2008, y un descenso sostenido posterior.

En términos de **amplitud de cambio**, la provincia de Málaga presenta ligeramente mayor volatilidad en algunos años, lo cual puede relacionarse con su **estructura sanitaria descentralizada** y su **alta dependencia de factores migratorios**.

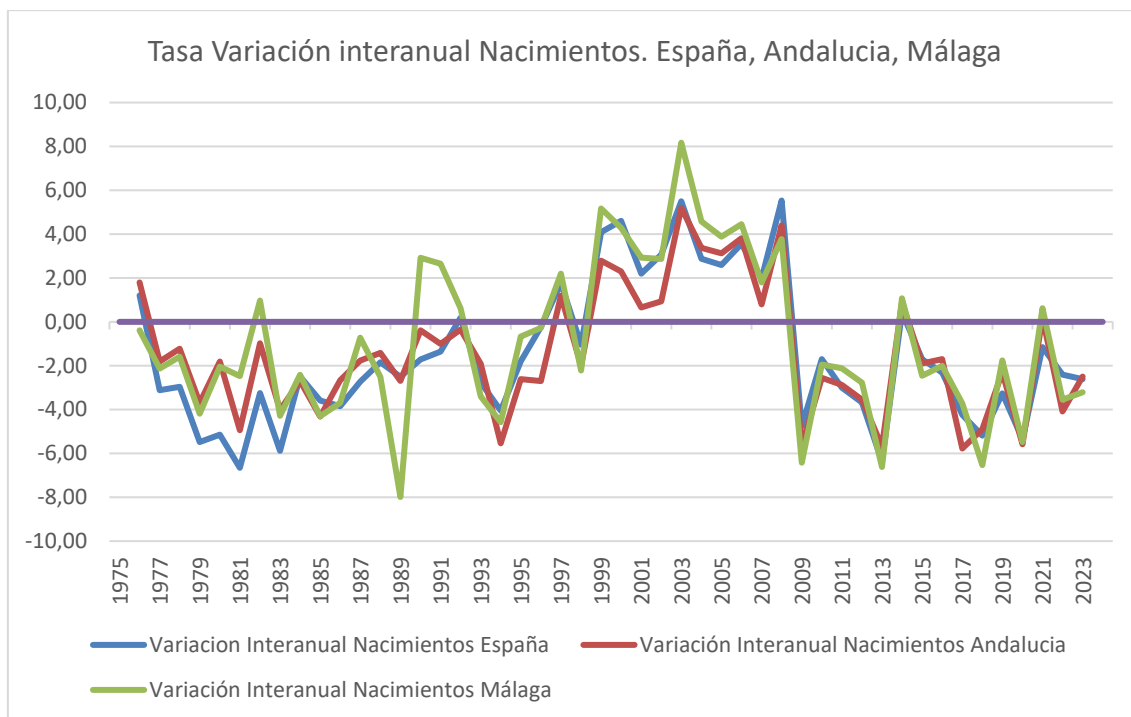


Figura 58. Tasa de variación interanual de nacimientos en España, Andalucía y Málaga (1976–2023)

Esta relación quedó confirmada mediante el análisis de correlación de Pearson (**Tabla 33**), que reveló valores muy elevados y estadísticamente significativos entre España-Andalucía ($r = 0,996$; $p < 0,001$), Andalucía-Málaga ($r = 0,998$; $p < 0,001$) y España-Málaga ($r = 0,992$; $p < 0,001$). Estos hallazgos validan la representación de la provincia de Málaga como un indicador sensible y coherente con las dinámicas demográficas más amplias.

Tabla 33. Correlación de Pearson entre la variación absoluta interanual de nacimientos en España, Andalucía y Málaga (1975–2023).

Análisis de Correlación	Dif. Nacimientos España	Dif. Nacimientos Andalucía	Dif. Nacimientos Málaga
Dif. Nacimientos España	1.00	0,92 ($P < 0,01$)	0,87 ($P < 0,01$)
Dif. Nacimientos Andalucía	0,92 ($P < 0,01$)	1.00	0,9 ($P < 0,01$)
Dif. Nacimientos Málaga	0,87 ($P < 0,01$)	0,91 ($P < 0,01$)	1.00

9.2.1.5.2. Comparación de la Variabilidad Interanual entre los Nacimientos de Málaga, Andalucía, España y los Partos en el HMI

Al incorporar el análisis de la **actividad del HMI**, se observa que su variación interanual es, en general, **más pronunciada** que la observada en el resto de los niveles territoriales. Como se aprecia en la **Figura 59**, el HMI muestra picos más abruptos tanto al alza como a la baja, especialmente en momentos de **reorganización asistencial** o eventos sanitarios estructurales (como el cierre del Hospital Clínico en 2020).

Por ejemplo, en 2020 el HMI experimentó un incremento del **19,8%**, mientras que los partos provinciales apenas variaron. Esta disociación refleja cómo la **carga asistencial del HMI puede verse alterada por decisiones organizativas**, más allá de la natalidad general.

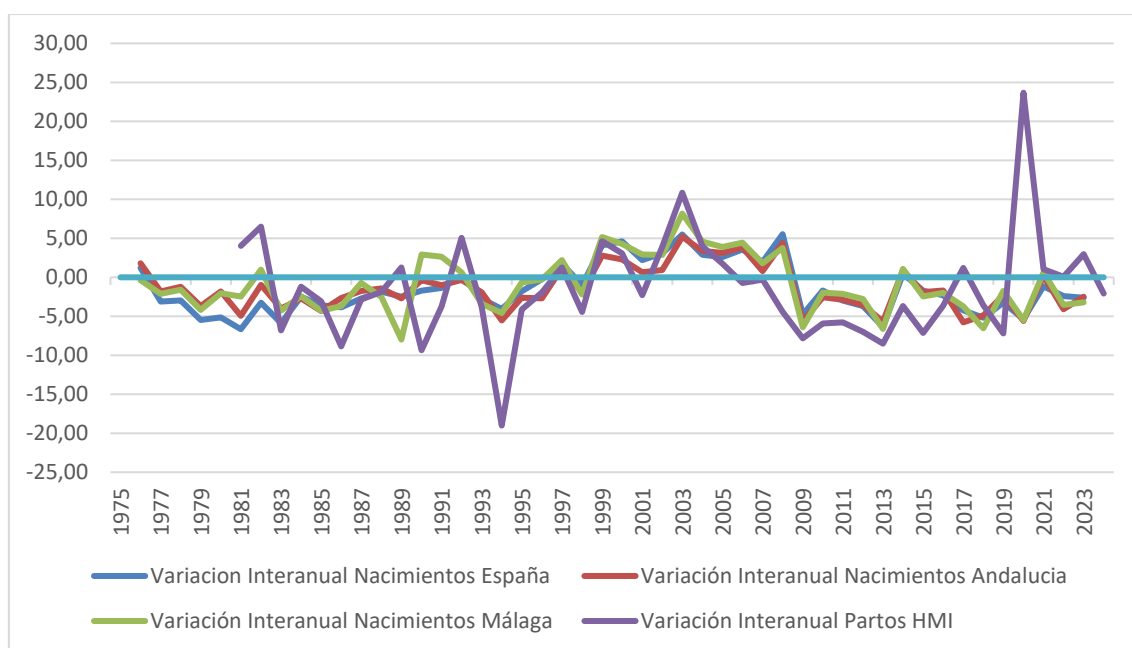


Figura 59. Comparación de la variación interanual porcentual de partos en España, Andalucía, Málaga y el Hospital Materno Infantil de Málaga (1981–2023).

Esta apreciación visual se ve corroborada por el análisis estadístico de correlación de Pearson, cuyos resultados se presentan en las **Tabla 34**. Mientras que las correlaciones entre las tasas de variación interanual de nacimientos en España, Andalucía y Málaga alcanzan niveles **muy altos ($r > 0,86$)** y estadísticamente significativos ($p < 0,001$), las correlaciones con la tasa de partos del HMI son **notablemente menores**, aunque todavía significativas como podemos ver en la Tabla 34

Tabla 34. Correlación de Pearson entre la tasa de variación interanual (%) de nacimientos en España, Andalucía, Málaga y el Hospital Materno Infantil (1981–2024).

Análisis de Correlación	Variación Andalucía	Variación Málaga	Variación España	HMI
Variación Andalucía	—	0.904 ($p < 0,001$)	0.920 ($p < 0,001$)	0.328 ($p 0,034$)
Variación Málaga	0.904 ($p < 0,001$)	—	0.868 ($p < 0,001$)	0.343 ($p 0,026$)
Variación España	0.920 ($p < 0,001$)	0.868 ($p < 0,001$)	—	0.314 ($p 0,043$)
HMI	0.328	0.343 ($p 0,026$)	0.314 ($p 0,043$)	—

Estos valores evidencian una **relación parcial pero no estructural** entre el comportamiento de la natalidad y el volumen asistencial del HMI, lo cual se interpreta desde un enfoque epidemiológico como reflejo de una **unidad asistencial modulada por factores internos** como pueden ser la redistribución de partos entre hospitales públicos y privados; la reorganización sanitaria (como el cierre de la maternidad del Hospital Clínico en 2020 y de la Clínica Gálvez en 2023) o La centralización estratégica de la atención obstétrica de riesgo en centros de referencia como el HMI.

En conjunto, este análisis destaca que, aunque el número de partos del HMI guarda cierta relación con las dinámicas demográficas generales, su evolución **no es completamente explicable por ellas**, lo que subraya la importancia de incorporar factores organizativos y estructurales al interpretar su tendencia.

9.2.1.6. Evaluación de la relación entre el número de partos en el HMI y la evolución de las técnicas invasivas (TI)

9.2.1.7. Correlación global entre partos y técnicas invasivas (1994–2024):

El análisis conjunto de las variables “Número de partos en el Hospital Materno Infantil” y “Número de técnicas invasivas (AC, BVC y CC)” en el periodo 1994–2024 muestra una correlación estadísticamente significativa y de magnitud moderada-alta ($r = 0,696$; $p < 0,001$). Esta asociación positiva se visualiza claramente en la gráfica de dispersión ajustada (Figura 60), en la que el número de TI tiende a aumentar conforme se incrementa el número de partos anuales.

Desde un punto de vista clínico y epidemiológico, esta relación puede explicarse por la lógica proporcional: a mayor número de gestantes atendidas, mayor es el volumen de indicaciones para diagnóstico invasivo, particularmente en contextos donde la prevalencia de factores de riesgo como edad materna avanzada o hallazgos ecográficos anómalos se incrementa.

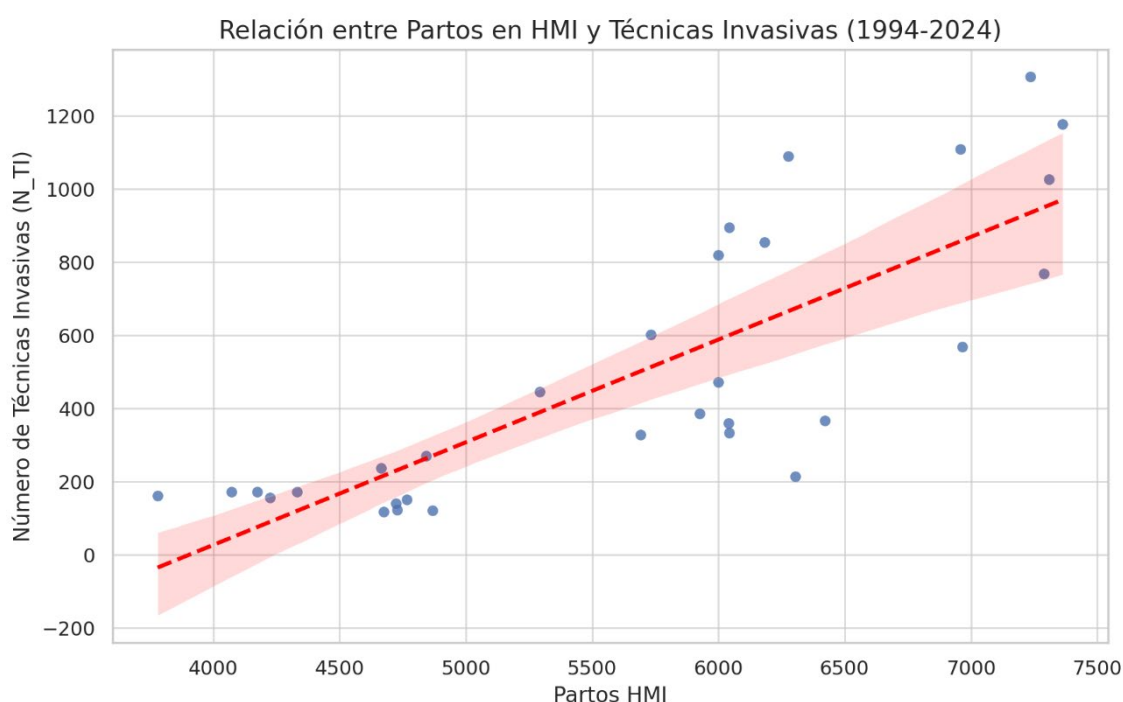


Figura 60. Relación General entre Partos HMI y Técnicas Invasivas. (1994-2024). Muestra la relación entre el número de partos en el Hospital Materno Infantil (HMI) y el número de técnicas invasivas (TI) realizadas en el periodo 1994–2024. La línea roja representa el ajuste lineal con su intervalo de confianza (banda rosa claro), y permite visualizar la tendencia ascendente general: a mayor número de partos, mayor número de técnicas invasivas.

9.2.1.7.1. Correlación por etapas y análisis segmentado: disociación temporal entre tendencias

A pesar de esta relación global positiva, el análisis segmentado por fases temporales como vemos en la **Figura 61**, se evidencia que la evolución de las técnicas invasivas no sigue de forma paralela o dependiente la evolución del número de partos en el HMI. Ambas variables presentan tres etapas, pero no coinciden en los mismos periodos cronológicos, ni muestran patrones sincrónicos:

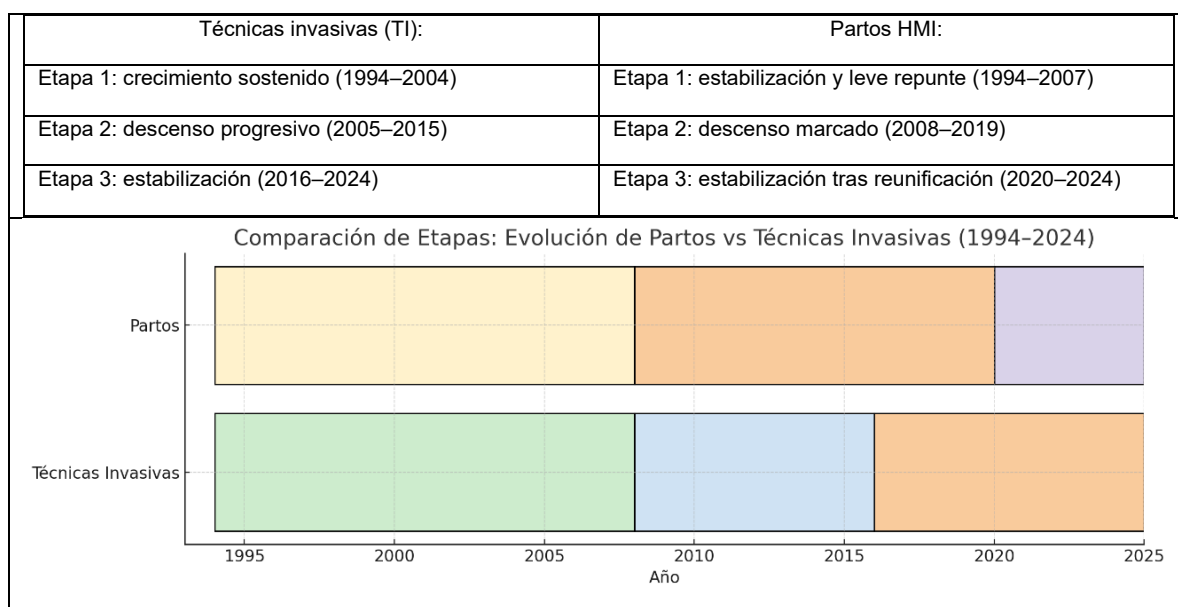


Figura 61. Comparación de Etapas: Evolución de Partos Vs Técnicas Invasivas. (1994-2024)

9.2.1.7.2. Regresión múltiple con interacción

Estadísticamente, si bien hay una correlación global, los patrones temporales son discordantes. Por ejemplo, entre 2005 y 2007 los partos se mantuvieron estables por encima de 7000, mientras que las técnicas invasivas comenzaron ya su descenso. Esta observación sugiere que otros factores, más allá del volumen de partos, explican la evolución de las TI.

Desde un punto de vista clínico, esta disociación se relaciona con cambios estructurales en las indicaciones médicas y la introducción progresiva de técnicas no invasivas de cribado (como el test combinado o el test prenatal no invasivo, TPNI), que redujeron la necesidad de procedimientos invasivos.

Desde el enfoque epidemiológico, la tendencia decreciente de la natalidad o el envejecimiento materno influyen también en los perfiles de riesgo y en la práctica clínica, aunque no de forma directamente proporcional al volumen total de partos.

Al realizar análisis de correlación segmentado por etapas y analizar por separado las tres etapas epidemiológicas (definidas en la serie histórica de partos), como se puede ver en la **Tabla 35**, los resultados revelan un **comportamiento heterogéneo**, que **cuestiona la validez de una asociación uniforme** entre ambas variables a lo largo del tiempo.

Tabla 35. Análisis de correlación segmentado por etapas

Etapas	Correlación de Pearson (r)	Valor p	Interpretación
1994–2007	0,65	0,013	Correlación moderada y significativa
2008–2019	0,91	<0,001	Correlación muy fuerte
2020–2024	0,04	0,95	Sin correlación

Evidencia de falta de relación: Un valor de **r bajo o no significativo** en alguno de los periodos.

Con un modelo de regresión múltiple con interacción entre etapa y número de partos (centrado) visualizado en la **Figura 62** también confirma estadísticamente que **la pendiente de la relación cambia significativamente** entre las etapas:

- El efecto positivo de los partos sobre el número de técnicas es claro en la primera etapa (1994–2007), el número de partos predice significativamente el número de técnicas invasivas.
- En la segunda etapa (2008–2019), la pendiente se reduce significativamente (coeficiente de interacción negativo y significativo, $p = 0,025$), indicando debilitamiento de la relación.
- En la tercera etapa (2020–2024), la pendiente se vuelve prácticamente nula (coeficiente de interacción no significativo), sugiriendo una disociación completa entre ambas variables.

Esto indica que **la asociación positiva general observada no es constante en el tiempo**, y que en los últimos años ha perdido fuerza o ha desaparecido.



Figura 62. Análisis de regresión múltiple con interacción entre etapa y número de partos (centrado)

9.2.1.7.3. Análisis de homogeneidad de varianzas y Comparación visual por etapas:

Con el objetivo de explorar la estabilidad de la relación entre el número de partos en el Hospital Materno Infantil (HMI) y el número de técnicas invasivas realizadas (TI), se realizó un análisis visual (**Figura 63**) y estadístico estratificado en tres etapas cronológicas:

Etapa 1 (1994–2007): Se observa una asociación lineal positiva moderada, con una pendiente claramente definida y un intervalo de confianza estrecho, lo que sugiere una relación directa entre el número de partos y la frecuencia de técnicas invasivas. El coeficiente de determinación fue $R^2 = 0,42$, lo que indica que un 42% de la variabilidad en las técnicas se explica por el número de partos en esta etapa.

Etapa 2 (2008–2019): La asociación se mantiene, aunque se reduce ligeramente su intensidad. La nube de puntos comienza a dispersarse, y la pendiente de la regresión es menos pronunciada. El R^2 aumenta a 0,83, probablemente condicionado por el cambio estructural del sistema, mostrando una aparente pero posiblemente espuria relación.

Etapa 3 (2020–2024): No se observa relación aparente. Los puntos se distribuyen de forma aleatoria y no sigue un patrón lineal identificable. La regresión es prácticamente plana y el coeficiente de determinación es $R^2 = 0,00$, lo que indica ausencia total de relación estadística entre ambas variables en esta etapa.

En el Análisis de homogeneidad de varianzas (**Figura 64**)

Se aplicó la prueba de Levene para evaluar la homogeneidad de las varianzas entre las tres etapas con resultado de 10,41. El resultado fue estadísticamente significativo ($p = 0,0005$), indicando que las varianzas difieren entre los grupos. Esta heterogeneidad estadística respalda la hipótesis de que la relación entre el número de partos y las técnicas invasivas no es estable ni homogénea en el tiempo.

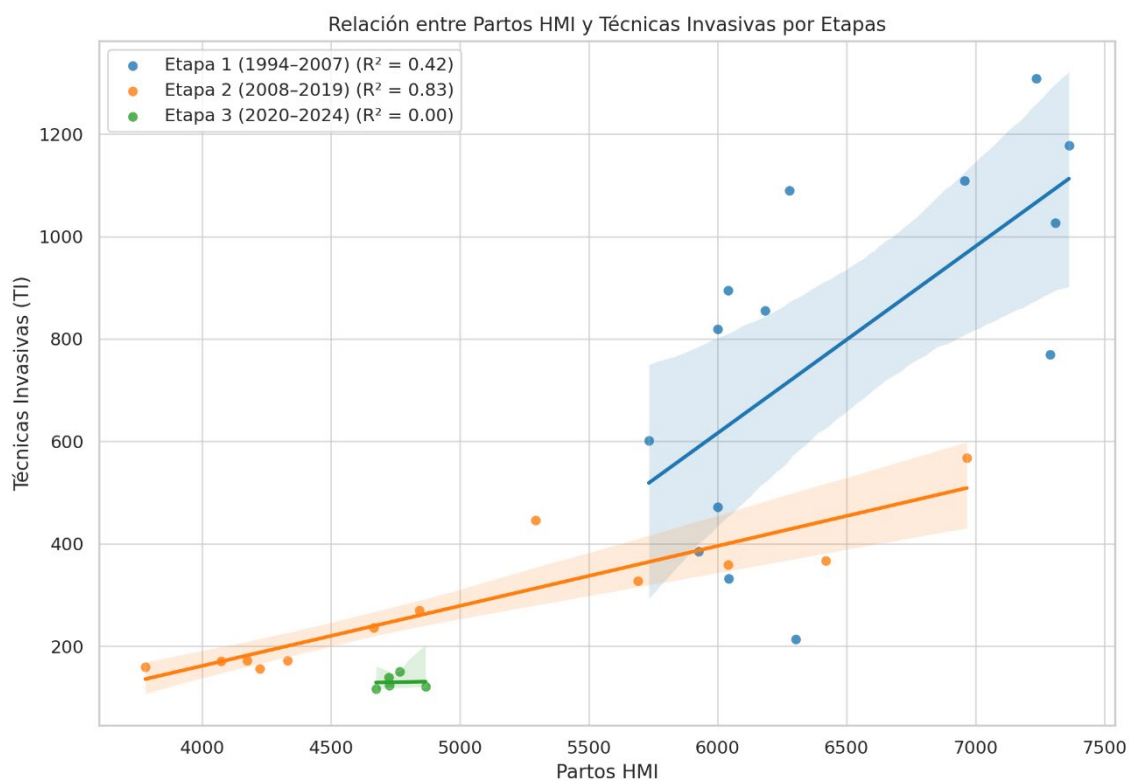


Figura 63. Comparación visual por etapas

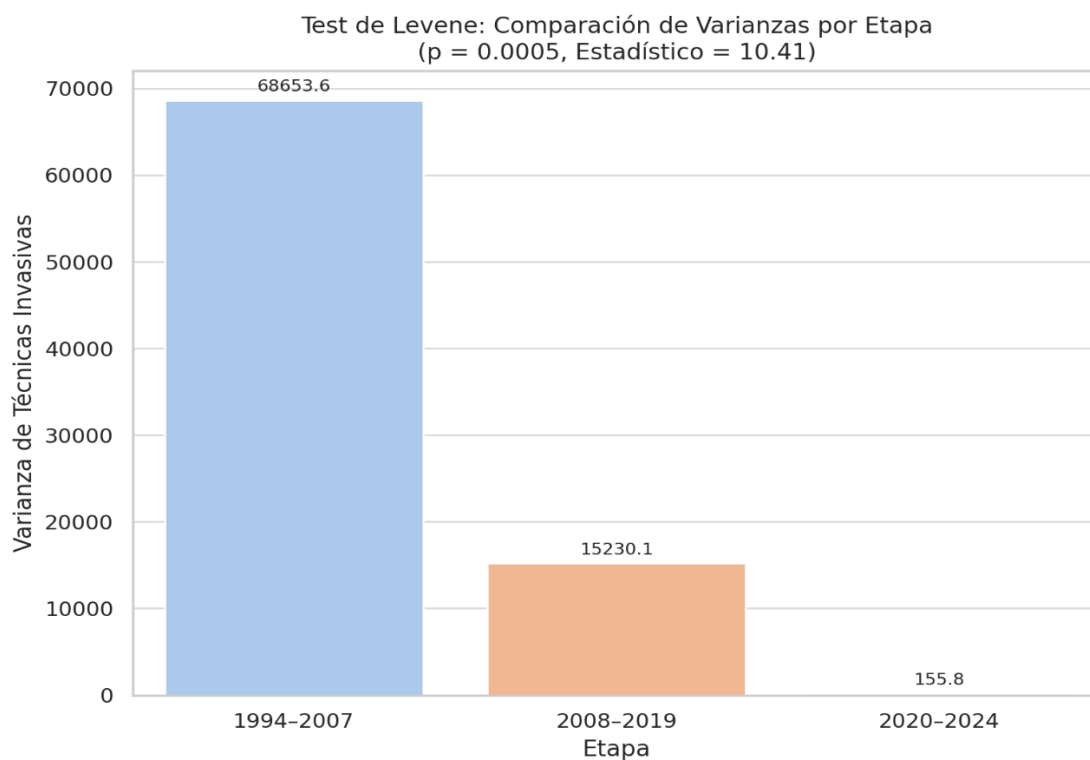


Figura 64. Prueba de Levene para evaluar la homogeneidad de las varianzas.

A modo de conclusión podemos expresar que la correlación estadística positiva entre el número de partos y las técnicas invasivas en el periodo completo (1994–2024), pero en el análisis segmentado por etapas muestra que **la evolución de las técnicas invasivas no puede explicarse únicamente por la evolución del número de partos**. La variabilidad se debe más a transformaciones en la práctica clínica, la disponibilidad de nuevas herramientas diagnósticas y cambios en las indicaciones, que al volumen bruto de nacimientos.

Estos resultados justifican la necesidad de evaluar, en el siguiente bloque, otros factores no demográficos que podrían estar implicados en el cambio en la frecuencia de las técnicas invasivas.”

9.2.1.7.4. Dinámica interanual de las técnicas invasivas frente a la evolución de la natalidad y actividad asistencial del HMI (1994–2024)

La evolución interanual del número de técnicas invasivas (TI) realizadas en el Hospital Materno Infantil de Málaga presenta un **patrón profundamente independiente** respecto a la dinámica demográfica general. Tal como se muestra en la **Figura 65 y Tabla 36**, la variación porcentual anual de las TI oscila con una **amplitud marcadamente superior** a la del número de nacimientos en España, Andalucía, Málaga e incluso al volumen de partos atendidos en el propio centro.

Mientras que las curvas territoriales y la del HMI reflejan un comportamiento más estable, con variaciones generalmente comprendidas entre $\pm 5\%$, la curva de las TI muestra **fluctuaciones extremas** que alcanzan incrementos del 50% y caídas cercanas al -40% . Esta alta volatilidad es especialmente evidente en los periodos 1995–2005 y 2008–2016, donde se suceden años de incrementos abruptos seguidos por descensos igualmente pronunciados.

Este comportamiento disociado indica que la práctica de técnicas invasivas **no responde directamente al volumen de población gestante ni al número de partos atendidos** en el centro, sino que está modulada por **factores clínicos, tecnológicos y organizativos**.

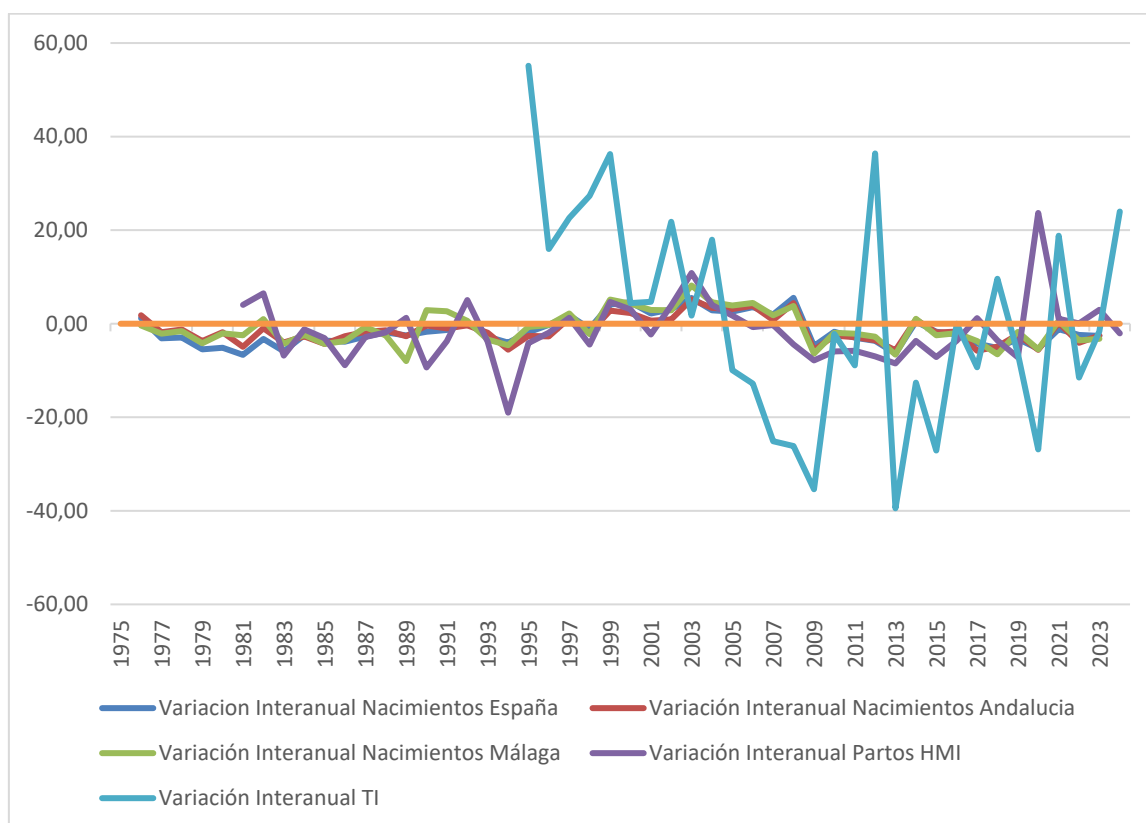


Figura 65. Tasa de variación interanual (%) de nacimientos en España, Andalucía y Málaga; partos en el HMI; y técnicas invasivas realizadas en el HMI (1994–2024).

Tabla 36. Tasa de variación interanual (%) de nacimientos en España, Andalucía, Málaga, partos en el HMI y técnicas invasivas (1994–2024).

Año	% Δ interanual Nacimientos España	% Δ interanual Nacimientos Andalucía	% Δ interanual Nacimientos Málaga	% Δ interanual Partos HMI	% Δ interanual TI HMI
1975					
1976	1,21	1,80	-0,39		
1977	-3,11	-1,81	-2,13		
1978	-2,97	-1,23	-1,59		
1979	-5,48	-3,69	-4,19		
1980	-5,15	-1,81	-2,05		
1981	-6,66	-4,94	-2,47	4,03	
1982	-3,25	-0,98	0,98	6,51	
1983	-5,89	-4,01	-4,28	-6,81	
1984	-2,49	-2,69	-2,41	-1,19	
1985	-3,59	-4,32	-4,31	-3,08	
1986	-3,85	-2,66	-3,69	-8,86	
1987	-2,73	-1,76	-0,72	-2,83	
1988	-1,84	-1,42	-2,51	-1,87	
1989	-2,50	-2,69	-7,99	1,27	
1990	-1,72	-0,38	2,92	-9,36	
1991	-1,35	-1,01	2,65	-3,75	
1992	0,19	-0,35	0,62	5,06	
1993	-2,76	-1,91	-3,40	-3,83	
1994	-4,05	-5,54	-4,58	-19,02	
1995	-1,80	-2,61	-0,67	-4,14	55,14
1996	-0,23	-2,70	-0,28	-1,94	15,96
1997	1,77	1,19	2,20	1,27	22,60
1998	-1,04	-2,00	-2,21	-4,45	27,33
1999	4,09	2,79	5,17	4,64	36,27
2000	4,60	2,30	4,28	3,07	4,40
2001	2,20	0,66	2,93	-2,30	4,68
2002	3,07	0,93	2,87	3,91	21,79
2003	5,50	5,20	8,17	10,85	1,74
2004	2,88	3,37	4,58	3,98	17,94
2005	2,59	3,13	3,88	1,76	-9,94
2006	3,56	3,81	4,45	-0,72	-12,82
2007	1,98	0,80	1,80	-0,29	-25,12
2008	5,53	4,40	3,78	-4,42	-26,14
2009	-4,77	-5,66	-6,42	-7,84	-35,39
2010	-1,70	-2,55	-1,95	-5,92	-2,18
2011	-3,00	-2,87	-2,11	-5,78	-8,91
2012	-3,68	-3,55	-2,78	-6,99	36,39
2013	-6,36	-5,68	-6,62	-8,50	-39,46
2014	0,44	0,89	1,07	-3,68	-12,59
2015	-1,71	-1,90	-2,46	-7,14	-27,12
2016	-2,31	-1,70	-2,01	-3,65	0,00
2017	-4,24	-5,78	-3,72	1,20	-9,30

2018	-5,19	-4,89	-6,53	-3,57	9,62
2019	-3,26	-2,30	-1,76	-7,19	-6,43
2020	-5,35	-5,58	-5,48	23,68	-26,88
2021	-1,15	0,20	0,62	1,05	18,80
2022	-2,41	-4,09	-3,55	0,06	-11,51
2023	-2,61	-2,49	-3,21	2,96	-1,63
2024				-2,08	23,97

Esta tabla recoge el porcentaje de cambio interanual en el número de nacimientos y partos en los distintos niveles territoriales, así como en el número de técnicas invasivas (TI) realizadas en el Hospital Materno Infantil de Málaga. Sirve como base cuantitativa para las gráficas de comparación de variabilidad interanual (Figura 58, Figura 59, Figura 65), y permite visualizar con precisión los momentos de mayor oscilación o disociación entre las curvas.

9.2.1.8. Impacto de la red de maternidades sobre el volumen de partos en el HMI (1980–2024)

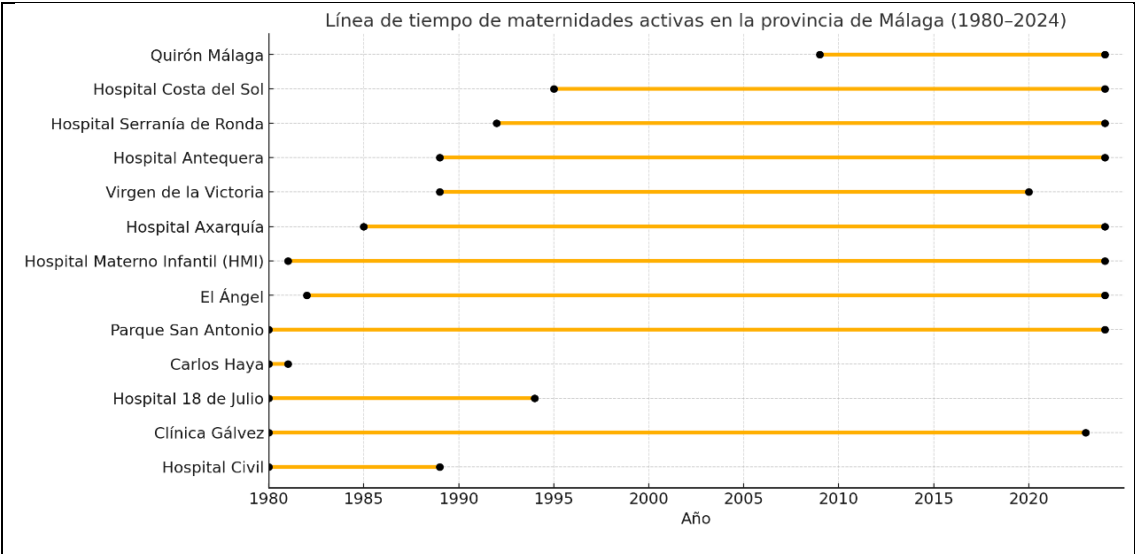
La evolución del número de partos atendidos en el Hospital Materno Infantil (HMI) de Málaga a lo largo del periodo 1980–2024 está influenciada no solo por factores demográficos y poblacionales, sino también por transformaciones estructurales en la red de maternidades públicas y privadas de la provincia. En este contexto, resulta pertinente considerar si la reorganización del mapa hospitalario ha condicionado, de forma directa o indirecta, la práctica de técnicas invasivas.

La **Figura 66** y la **Figura 67** muestra la línea de tiempo de las principales maternidades activas en Málaga desde 1980, indicando los años de apertura y cierre de centros públicos (como Carlos Haya, Virgen de la Victoria o Antequera) y privados (como Gálvez, El Ángel o Quirón). Esta representación se superpone al análisis ya realizado de la serie histórica de partos (Figura 67), donde se evidencian varias etapas con diferente concentración asistencial en el HMI.

Durante los años 80 y 90, el HMI concentraba la mayor parte de la actividad obstétrica pública, coincidiendo con la clausura de antiguos centros como Carlos Haya o el Hospital Civil, y con la apertura progresiva de nuevos hospitales comarcales (Axarquía en 1985, Antequera en 1988, Costa del Sol 1995). Esta descentralización asistencial provocó una caída progresiva del volumen de partos en el HMI, lo que implicó también una redistribución del diagnóstico prenatal invasivo hacia otros centros.

En el periodo 2009–2019, la apertura de centros privados con maternidad activa (como el Hospital Quirón) y el mantenimiento de múltiples maternidades públicas en funcionamiento llevaron a un mínimo histórico de concentración obstétrica en el HMI (27,8 % en 2016 respecto al total provincial). A pesar de esta desconcentración, no se observó un aumento en las tasas relativas de técnicas invasivas, lo que sugiere un patrón de indicación más vinculado a factores clínicos que organizativos.

Desde 2020, con el cierre del paritorio del Hospital Virgen de la Victoria y, posteriormente, de la Clínica Gálvez (2023), se inicia un proceso de recentralización. Este se acompaña de una estabilización en el número de partos anuales del HMI, pero **no se ha traducido en un incremento proporcional en el volumen de técnicas invasivas**. Este hecho refuerza la hipótesis de que la evolución del diagnóstico prenatal invasivo está más condicionada por los cambios en los métodos de cribado y por la selección de perfiles clínicos, que por el número absoluto de partos o el número de maternidades activas.



Hospital	Año inicio	Año fin
Hospital Civil	1872	1989
Clínica Gálvez	1893	2023
Hospital 18 de Julio	1943	1994
Carlos Haya	1956	1981
Parque San Antonio	1962	2024
El Ángel	1982	2024
Hospital Materno Infantil (HMI)	1981	2024
Hospital Axarquía	1985	2024
Virgen de la Victoria	1989	2020
Hospital Antequera	1989	2024
Hospital Serranía de Ronda	1992	2024
Hospital Costa del Sol	1995	2024
Quirón Málaga	2009	2024

Figura 66. Línea de tiempo de maternidades activas en la provincia de Málaga (1980–2024).

La figura muestra la evolución cronológica de la red de maternidades en la provincia de Málaga. Se destacan los años clave en los que se abrieron o cerraron centros, algunos de los cuales (como Carlos Haya, el HVV o la Clínica Gálvez) condicionaron directa o indirectamente la carga asistencial y la derivación de pacientes al HMI. Esta información resulta esencial para interpretar las variaciones en la práctica de técnicas invasivas por parte del centro de referencia.

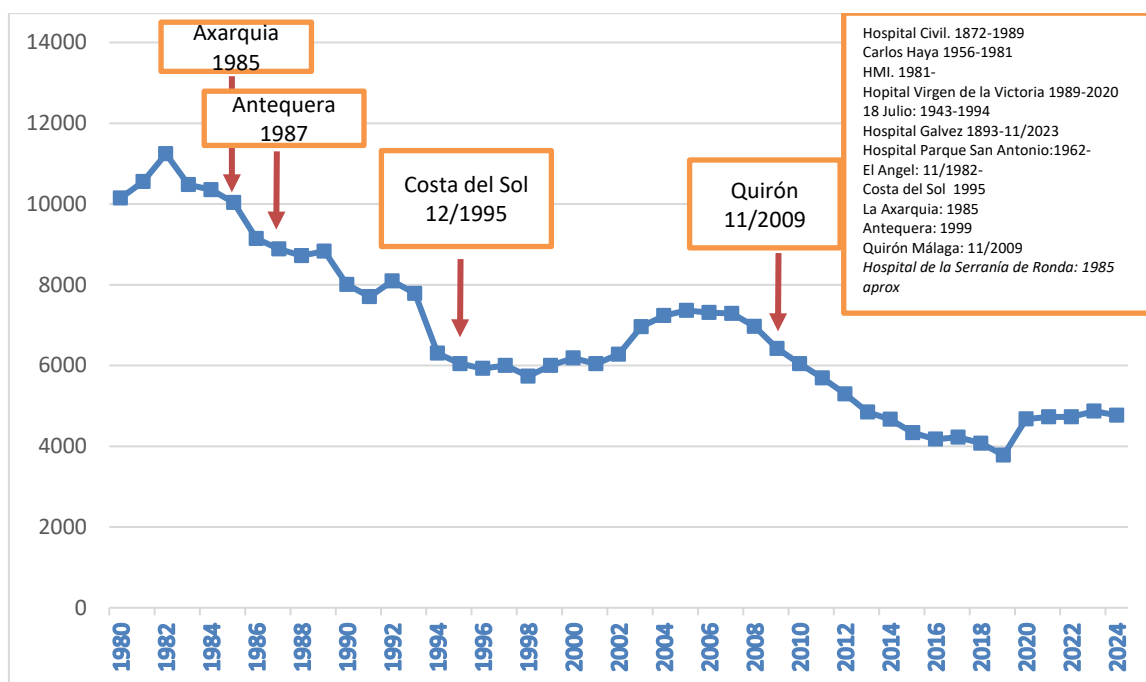


Figura 67. Evolución del número de partos en el Hospital Materno Infantil de Málaga (1980–2024) y cronología de aperturas de maternidades en la provincia.

9.2.2. Influencia del Tipo de Cribado sobre la Frecuencia de Técnicas Invasivas.

La evolución de las estrategias de cribado prenatal ha tenido un impacto determinante en la práctica clínica del diagnóstico prenatal invasivo. Desde un modelo inicial basado exclusivamente en la edad materna como principal factor de riesgo, se transitó hacia el cribado bioquímico del segundo trimestre, seguido por la implementación del **cribado combinado del primer trimestre**, que integra marcadores ecográficos y bioquímicos. Más recientemente, la introducción y progresiva generalización del **TPNI** ha supuesto un nuevo paradigma, al ofrecer una herramienta de cribado con alta sensibilidad y especificidad sin riesgo fetal.

Cada uno de estos modelos de cribado ha modulado no solo el número total de técnicas invasivas practicadas, sino también el **perfil clínico de las pacientes derivadas**, el **momento gestacional de la indicación**, y la **rentabilidad diagnóstica** obtenida. En este contexto, resulta esencial analizar cómo la transición entre diferentes métodos de cribado ha influido en la frecuencia relativa de técnicas como la AC y la BVC, permitiendo identificar tendencias y redefinir el papel actual del diagnóstico invasivo en la era del cribado genético avanzado.

9.2.2.1. Evolución de los modelos de cribado prenatal (1994–2024)

A lo largo del periodo analizado, la indicación de técnicas invasivas ha estado fuertemente condicionada por el modelo de cribado prenatal predominante. Este modelo ha evolucionado desde estrategias basadas exclusivamente en factores demográficos, como la edad materna, hacia aproximaciones multimodales, primero mediante el cribado del 2º trimestre, posteriormente con el test combinado y más recientemente con el TPNI. Esta transformación ha redefinido la selección de pacientes candidatas a diagnóstico invasivo, afectando directamente tanto al volumen de procedimientos como a su rentabilidad diagnóstica.

En este contexto, el cribado prenatal representa la principal vía de acceso a las técnicas invasivas. Tal como se muestra en la **Figura 68**, el 73 % del total de técnicas invasivas ($n = 11.034$) realizadas entre 1994 y 2024 fueron indicadas tras un resultado de cribado considerado de alto riesgo (en segundo trimestre, test combinado del primer trimestre o TPNI).

Solo el 27 % restante ($n = 4.030$) se indicó por otros motivos como malformaciones fetales, marcadores ecográficos o antecedentes genéticos.

Esta proporción confirma el papel central del cribado en la estrategia diagnóstica actual, y subraya su influencia en la reducción y refinamiento de las indicaciones invasivas.

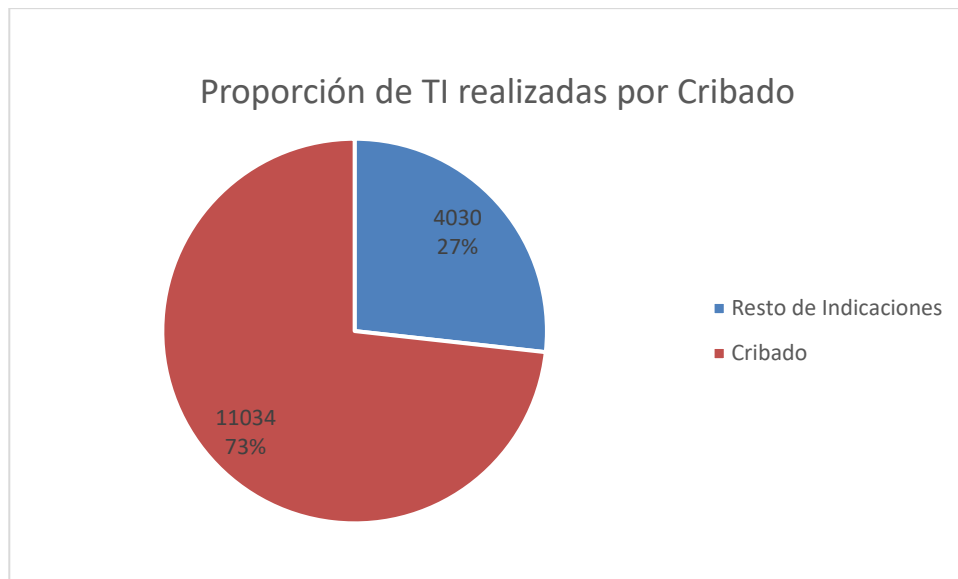


Figura 68.Proporción de técnicas invasivas (TI) indicadas por cribado prenatal en el periodo 1994–2024.

A lo largo del periodo analizado, la indicación de técnicas invasivas ha estado fuertemente condicionada por el modelo de cribado prenatal predominante. Esta evolución (desde estrategias basadas exclusivamente en factores demográficos, como la edad materna, hacia aproximaciones multimodales con marcadores bioquímicos y ecográficos) ha redefinido los criterios de selección de pacientes candidatas a diagnóstico invasivo, impactando directamente tanto en el volumen como en el rendimiento clínico de estas técnicas.

Como se muestra en la Figura 69, la edad materna fue el motivo más frecuente de indicación para realizar técnicas invasivas, representando el 59,6 % del total. Le siguen el cribado bioquímico de segundo trimestre (23,3 %) y el CCPT(16,3 %). El TPNI, introducido más recientemente, supuso solo un 0,74 % de las indicaciones, confirmando su papel no como generador sino como sustituto de las técnicas invasivas clásicas.

La Figura 69 refuerza esta distribución mostrando el número absoluto de procedimientos realizados por cada modalidad de cribado. Este análisis global permite contextualizar el impacto acumulado de los modelos de cribado en la derivación a procedimientos invasivos, así como anticipar los efectos futuros de la expansión del TPNI.

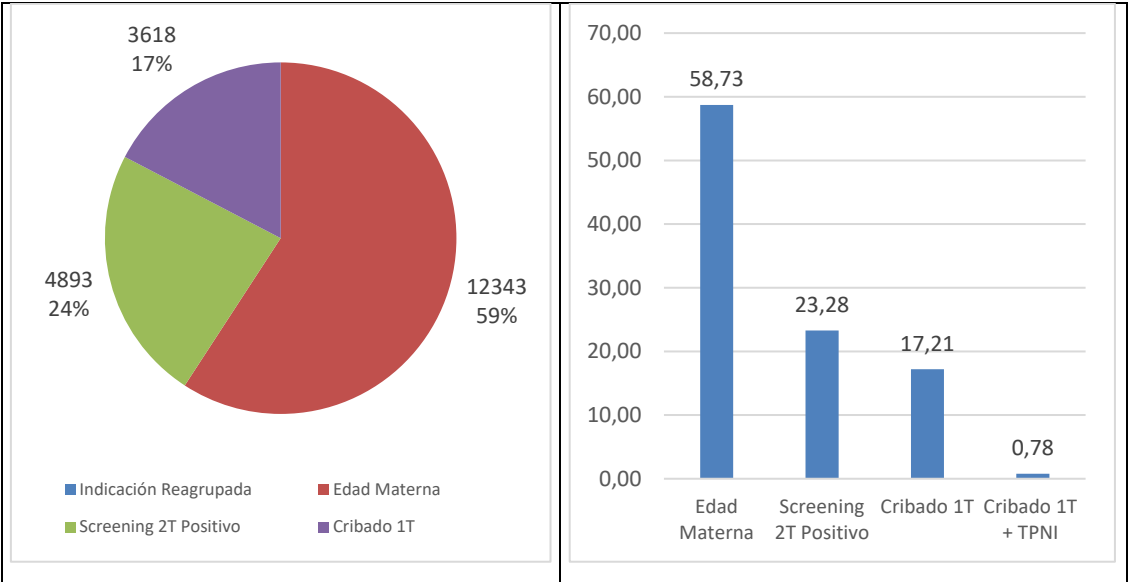


Figura 69. Distribución absoluta y porcentual de técnicas invasivas (TI) según tipo de cribado prenatal realizado (1994–2024).

9.2.2.2. Distribución temporal de las técnicas invasivas según el tipo de cribado prenatal (1994–2024)

La evolución de las indicaciones para el diagnóstico invasivo refleja de forma directa el impacto de los modelos de cribado prenatal implementados a lo largo del periodo analizado. Para visualizar esta transición, se representa en la **Figura 70** el número absoluto anual de técnicas invasivas motivadas por cada tipo de cribado: cribado basado en edad materna, cribado bioquímico del segundo trimestre (screening 2T positivo), test combinado del primer trimestre (cribado 1T), y cribado 1T complementado con TPNI.

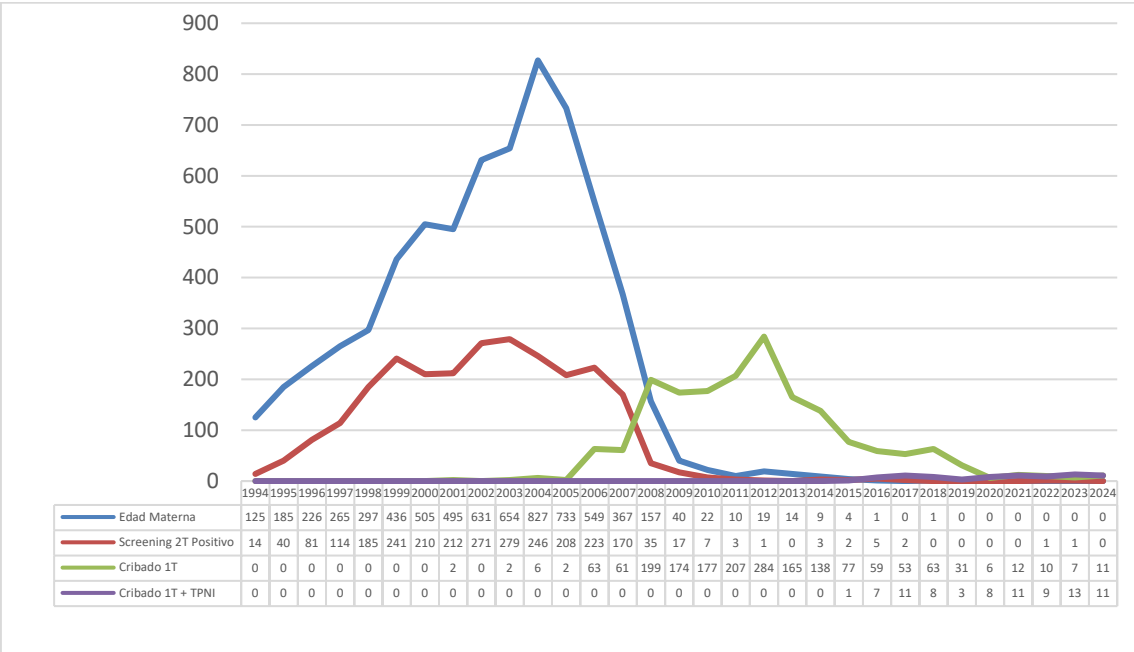


Figura 70. Evolución anual del número de técnicas invasivas por tipo de cribado prenatal (1994–2024).

Se observa la progresiva sustitución de la edad materna como criterio de indicación por modelos de cribado combinados más eficientes. El cribado del segundo trimestre tiene un rol relevante entre 1999 y 2007. El test combinado predomina en la etapa 2008–2018. Desde 2019, el TPNI emerge como nuevo filtro diagnóstico, reduciendo el volumen de procedimientos invasivos.

9.2.2.3. Impacto de los modelos de cribado sobre la frecuencia de técnicas invasivas: análisis por etapas cronológicas (1994–2024)

Durante el periodo 1994–2024, la evolución de los programas de cribado prenatal en el Hospital Materno Infantil de Málaga ha condicionado de forma sustancial la práctica de las técnicas invasivas. Tal como se observa en la **Tabla 37**, los principales modelos de cribado implementados han sido:

Tabla 37. Evolución de los modelos de cribado prenatal en el Hospital Materno Infantil de Málaga (1994–2024). Evolución local de los modelos de cribado implementados en el Hospital Materno Infantil de Málaga

Etapas	Modelo de cribado predominante	Periodo aprox.
I	Edad materna + Cribado 2T	1994–2003
II	Cribado 2T + Test combinado 1T	2004–2008
III	Test combinado 1T exclusivo	2009–2019
IV	Test combinado 1T + TPNI	2020–2024

Este marco temporal refleja los cambios paulatinos en la práctica clínica local, alineados con las recomendaciones de las sociedades científicas y autonómicas, así como la progresiva implementación tecnológica.

La evolución del cribado prenatal ha tenido un impacto claro y cuantificable en la indicación de técnicas invasivas (TI). Tal como se observa en la **Figura 71**, la Etapa I (1994–2003), dominada por el cribado basado en edad materna y el test del segundo trimestre, concentra casi la mitad de las técnicas invasivas indicadas por cribado (49,57 %) y más de un tercio del total de procedimientos invasivos realizados (36,21 %).

En la Etapa II (2003–2008), tras la introducción progresiva del test combinado del primer trimestre (TC1T), se mantiene aún una proporción considerable de TI por cribado (34,86 %), aunque ya comienza un descenso sostenido. Este descenso se acentúa en la Etapa III (2008–2019), cuando el test combinado se consolida como cribado único y principal, momento en el que solo se registran 1.618 TI por cribado (14,66 % del total por cribado y 10,71 % del total de TI).

Finalmente, en la Etapa IV (2019–2024), coincidente con la expansión del TPNI, la proporción de técnicas invasivas indicadas por cribado descende de forma drástica hasta un marginal 0,91 % de todas las TI por cribado y apenas 0,66 % del total de TI realizadas.

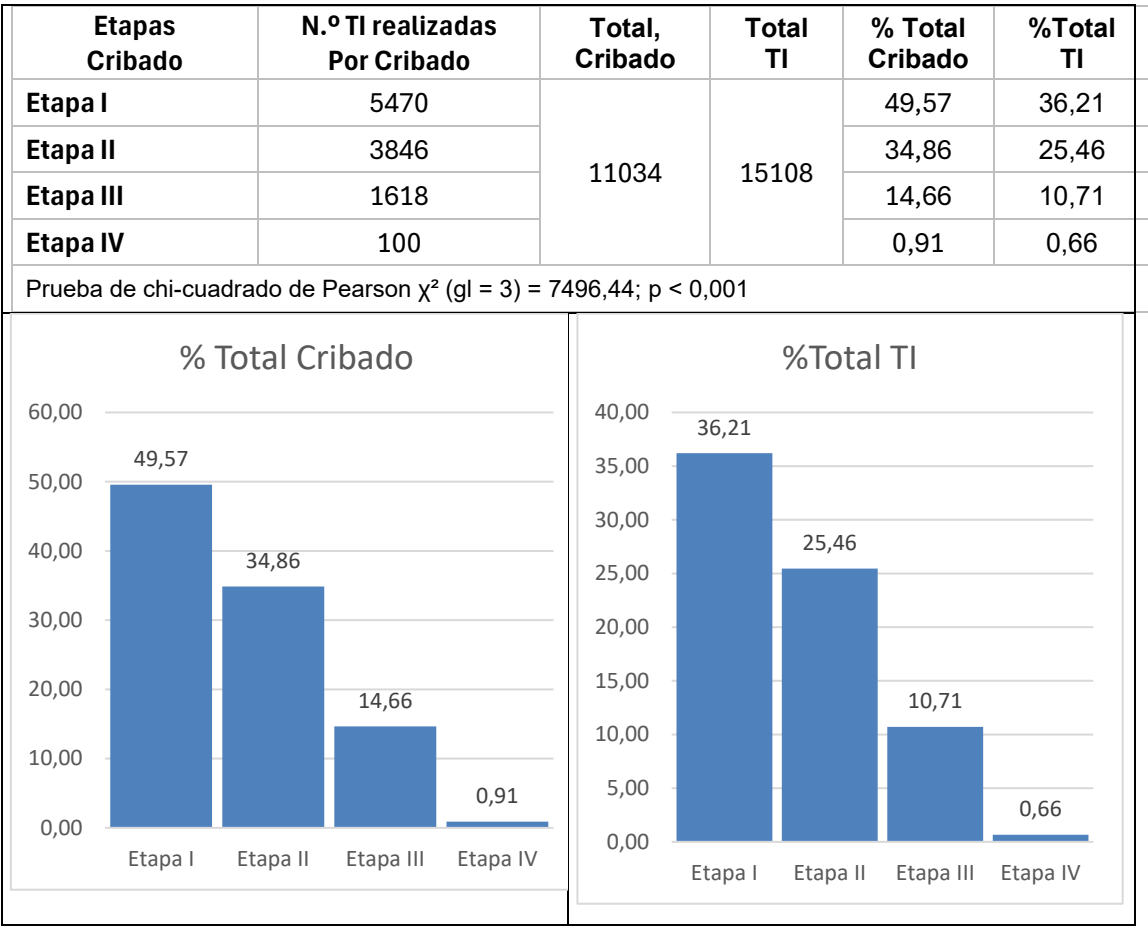


Figura 71. Distribución de las Técnicas Invasivas por Etapa de Cribado (1994–2024)

Esta evolución refleja con claridad el efecto de la implementación escalonada de estrategias más eficaces y seguras de cribado prenatal sobre la indicación de técnicas invasivas. El TPNI ha supuesto un punto de inflexión, casi eliminando la necesidad de procedimientos invasivos en gestantes cribadas, lo que redefine el papel de estas técnicas en el diagnóstico prenatal actual.

Para evaluar si la evolución del modelo de cribado prenatal se ha traducido en un cambio significativo en el patrón de indicación de técnicas invasivas, se realizó un análisis estadístico comparativo utilizando la prueba de chi-cuadrado de Pearson observándose un valor de $\chi^2 = 7496,44$ con **3 grados de libertad** y un **valor $p < 0,001$** , lo que indica que las diferencias entre etapas en la proporción de técnicas invasivas realizadas por cribado son **estadísticamente significativas**.

Este hallazgo respalda la hipótesis de que la evolución de los modelos de cribado ha tenido un impacto directo y significativo sobre la indicación y volumen relativo de técnicas invasivas. En particular, se observa una disminución progresiva del porcentaje de técnicas invasivas motivadas por cribado a medida que se introducen estrategias más precisas y menos invasivas como el TPNI.

9.2.2.4. Impacto del cribado prenatal sobre la rentabilidad diagnóstica de las técnicas invasivas

La evolución de las estrategias de cribado prenatal no solo ha modificado el volumen de técnicas invasivas (TI) realizadas, sino también su rendimiento diagnóstico. A medida que los cribados se han hecho más precisos y selectivos, las pacientes derivadas a diagnóstico invasivo presentan un riesgo a priori más elevado, lo que potencialmente incrementa la proporción de resultados positivos, es decir, la rentabilidad diagnóstica (RD).

9.2.2.4.1. Rentabilidad diagnóstica y valor predictivo positivo según tipo de cribado

La rentabilidad diagnóstica y el valor predictivo positivo (VPP) son indicadores clave para valorar la eficacia del cribado prenatal como estrategia de selección para las técnicas invasivas. En este estudio, ambos valores muestran una alta concordancia en todas las categorías analizadas. Como se observa en la Tabla 38, las diferencias entre rentabilidad y VPP son mínimas, oscilando entre 0,06 y 0,14 puntos porcentuales. Esta proximidad se explica por la baja proporción de resultados no concluyentes y por la distribución equilibrada entre casos positivos y negativos dentro de cada subgrupo.

Tabla 38. Rentabilidad diagnóstica y valor predictivo positivo (VPP) de las técnicas invasivas según tipo de cribado (1994–2024)

Tipo Cribado	Negativo	Positivo	Total	Rentabilidad Diagnostica	VPP
Edad Materna	6194	288	6572	4,38 %	4,44 %
Cribado 2T	2432	105	2571	4,08 %	4,14 %
Cribado 1T	1608	176	1809	9,73 %	9,87 %
TPNI	17	64	82	78,05 %	79,01 %

Los resultados se resumen en la **Tabla 38** y se representan visualmente en la **Figura 72**. Ambos indicadores muestran una tendencia concordante, con ligeras diferencias numéricas. La rentabilidad diagnóstica y el VPP fueron más altos en el grupo de gestantes cribadas con TPNI, alcanzando valores del 78,05 % y 79,01 %, respectivamente, muy superiores al resto de métodos de cribado. En cambio, los cribados basados en edad materna o en el segundo trimestre muestran rentabilidades por debajo del 5 %, lo que subraya la baja especificidad de estos modelos en términos de detección confirmada por diagnóstico invasivo.

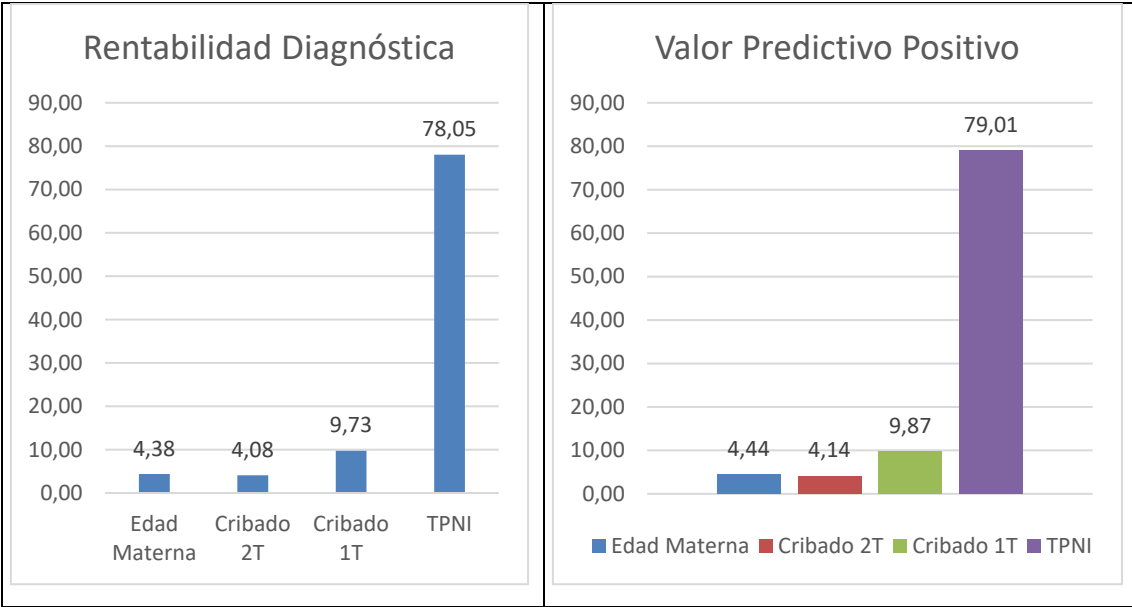


Figura 72. Comparación entre la rentabilidad diagnóstica y el valor predictivo positivo de las técnicas invasivas según tipo de cribado prenatal (1994-2024). Representación gráfica de los valores calculados para los principales cribados aplicados entre 1994 y 2024 en la práctica clínica del HMI. Destaca el TPNI como cribado con mayor rendimiento diagnóstico

9.2.2.4.2. Rentabilidad Diagnóstica y Número Necesario para Diagnosticar (NND) según la etapa de cribado (1994–2024)

Uno de los indicadores clave para valorar la eficiencia clínica del cribado prenatal es la rentabilidad diagnóstica de las técnicas invasivas, entendida como el porcentaje de procedimientos que confirman un diagnóstico patológico. A esta métrica se suma el Número Necesario para Diagnosticar (NND), que expresa cuántas técnicas invasivas se requieren, en promedio, para obtener un resultado positivo.

Ambos indicadores reflejan no solo la precisión del cribado, sino también la calidad en la selección de pacientes candidatas a técnicas invasivas. En la **Figura 73** se presentan los resultados agregados de rentabilidad diagnóstica y NND para cada una de las cuatro etapas del cribado prenatal implementadas en el Hospital Materno Infantil de Málaga entre 1994 y 2024

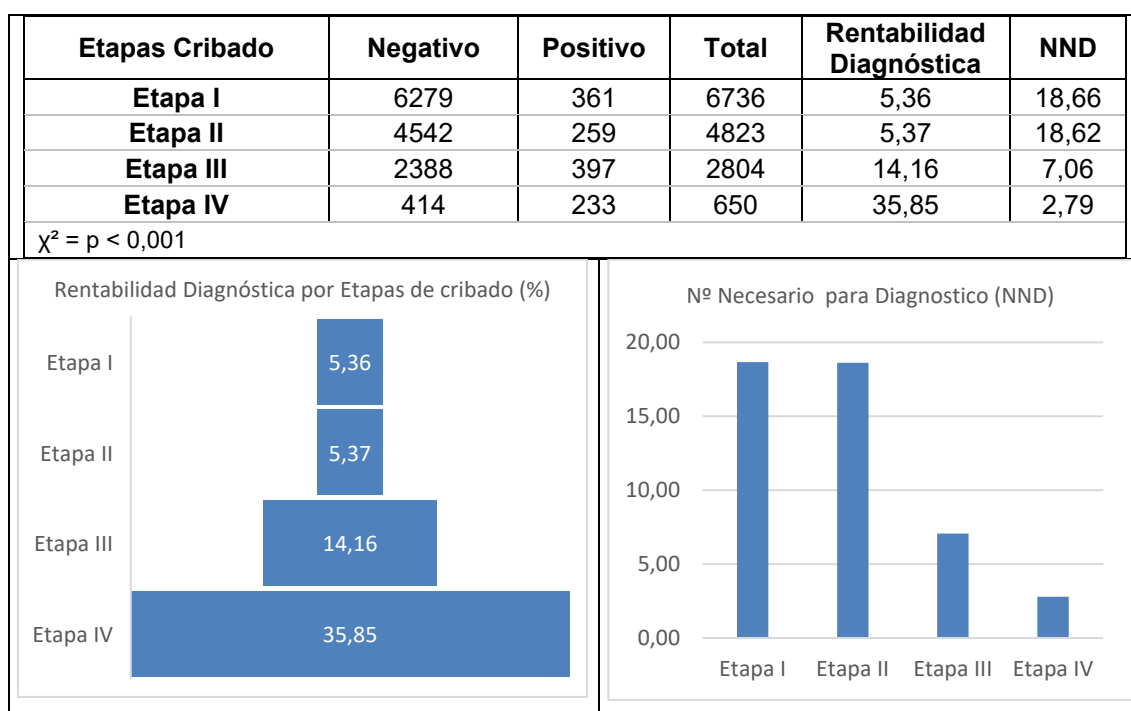


Figura 73. Rentabilidad diagnóstica y número necesario para diagnosticar (NND) de las técnicas invasivas según etapa de cribado prenatal (1994–2024)

Se observa un incremento progresivo y sustancial de la rentabilidad diagnóstica a medida que los modelos de cribado se modernizan. La Etapa I y II, dominadas por la edad materna y el cribado bioquímico del segundo trimestre, presentaron una rentabilidad baja (5,36 % y 5,37 %, respectivamente), con un NND elevado (18,6). Este rendimiento mejoró notablemente en la Etapa III (cribado combinado del primer trimestre), donde la rentabilidad diagnóstica alcanzó el 14,2 % y el NND se redujo a 7,06.

Finalmente, con la implementación del TPNI en la Etapa IV, se observa una optimización drástica de la eficiencia diagnóstica, con una rentabilidad del 35,85 % y un NND de solo 2,79. Este cambio refleja una mejor selección de pacientes candidatas y una reducción del número de procedimientos necesarios para obtener diagnósticos positivos.

Desde el punto de vista clínico y epidemiológico, estos resultados consolidan el papel del cribado prenatal no invasivo como herramienta de estratificación de riesgo que permite racionalizar la indicación de técnicas invasivas, mejorando su eficacia diagnóstica y minimizando los procedimientos innecesarios.

9.2.2.5. Relación entre la evolución de los modelos de cribado prenatal y los periodos de transformación en el uso de técnicas invasivas (1994–2024)

A lo largo de las tres décadas de análisis, la transformación progresiva de los modelos de cribado prenatal en el Hospital Materno Infantil de Málaga ha tenido un impacto decisivo sobre la frecuencia, distribución y rendimiento de las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal. En este apartado se plantea y evalúa si existe una correspondencia significativa (e incluso causal) entre las **etapas evolutivas del cribado prenatal** y las **fases descritas en la evolución del uso de técnicas invasivas (TI)**.

9.2.2.5.1. Marco clínico y estructural

Desde el punto de vista clínico, la sustitución progresiva del cribado basado en la edad materna y la bioquímica del segundo trimestre por modelos más eficaces y específicos (como el test combinado del primer trimestre (TC1T) y, posteriormente, el TPNI) ha modulado no solo el volumen total de técnicas invasivas, sino también su distribución trimestral y su rentabilidad diagnóstica. Cada modelo de cribado ha actuado como un **filtro clínico**, optimizando la selección de pacientes con riesgo real y, en consecuencia, reduciendo el número innecesario de procedimientos y aumentando su rendimiento.

9.2.2.5.2. Superposición temporal y análisis epidemiológico

Al analizar la correspondencia cronológica entre ambos procesos, se observa una coherencia estructural entre las etapas definidas para las técnicas invasivas y los modelos de cribado.

Esta superposición se visualiza claramente en la Figura 74, que muestra de forma paralela ambas líneas de tiempo y evidencia que cada etapa de cribado antecede o coincide con un cambio en el volumen y perfil de las técnicas invasivas.

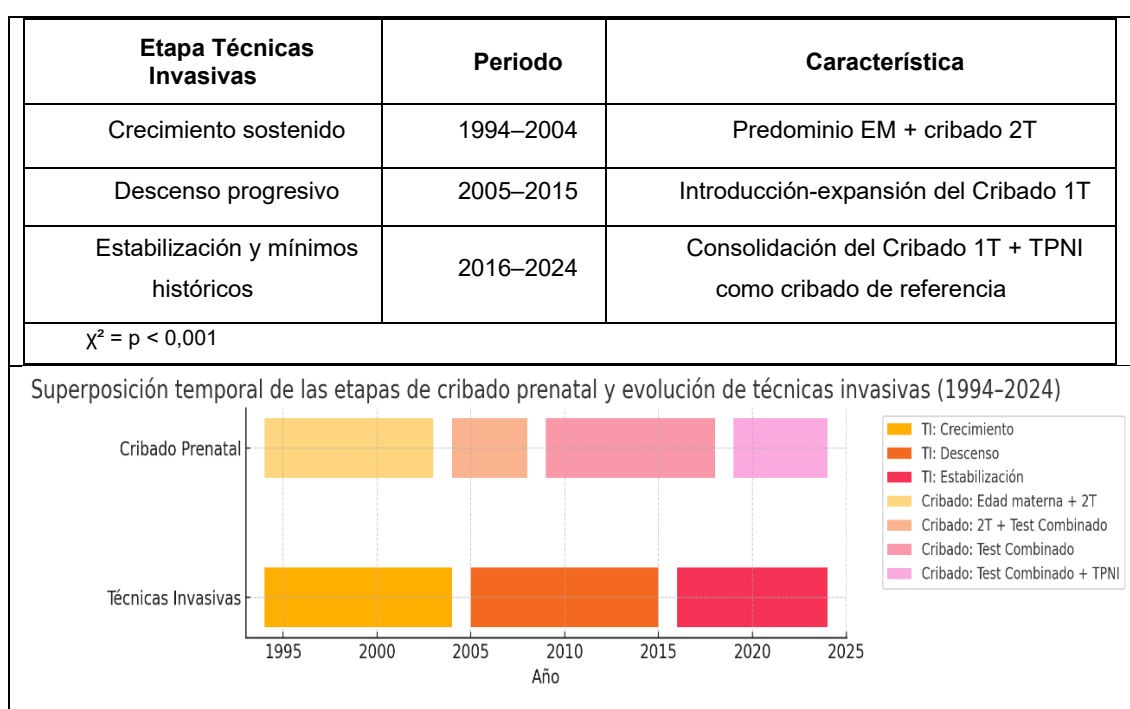


Figura 74. Superposición temporal de las etapas de cribado prenatal y la evolución del uso de técnicas invasivas en el Hospital Materno Infantil de Málaga (1994–2024).

Para determinar si esta correspondencia es estadísticamente significativa, se aplicó una **prueba de chi-cuadrado de independencia** entre los resultados de las TI (positivos vs. no positivos) y las etapas de cribado asociadas. El análisis mostró un resultado altamente significativo ($p < 0,001$); Este resultado respalda la existencia de una relación no aleatoria entre el modelo de cribado implementado y la rentabilidad diagnóstica obtenida mediante técnicas invasivas.

9.2.2.5.3. Conclusión

Los resultados clínicos, temporales y estadísticos permiten afirmar que existe una relación causal entre la evolución del cribado prenatal y los cambios observados en la práctica del diagnóstico invasivo. A medida que los modelos de cribado se han hecho más sensibles y específicos, el número de técnicas invasivas ha disminuido significativamente, pero su rentabilidad diagnóstica ha aumentado de forma proporcional.

Este hallazgo tiene importantes implicaciones para la planificación sanitaria, la evaluación de tecnologías médicas y la futura reorganización de los servicios de medicina fetal. El cribado prenatal no solo ha transformado la detección precoz de anomalías, sino que ha redefinido por completo el papel y la necesidad del diagnóstico invasivo en la práctica clínica actual.

10. DISCUSIÓN

10.1. Introducción a la discusión

La presente tesis doctoral ofrece una revisión integral de la evolución de las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal realizadas en el Hospital Materno Infantil de Málaga durante el periodo 1994–2024. A través de un enfoque mixto de análisis descriptivo, comparativo y explicativo, se ha logrado documentar con detalle no solo la evolución cuantitativa del volumen de procedimientos, sino también los factores clínicos, estructurales y epidemiológicos que han condicionado dicha evolución.

Los resultados obtenidos confirman que el uso de técnicas invasivas, lejos de mantenerse constante, ha seguido un patrón dinámico y estrechamente vinculado a cambios en la organización asistencial, la implementación progresiva de nuevos modelos de cribado prenatal y la transformación del perfil clínico de las pacientes derivadas. Esta dinámica ha supuesto un descenso progresivo del volumen total de procedimientos, pero acompañado de una mejora sustancial en su rendimiento diagnóstico.

En esta discusión se abordarán los hallazgos principales desde una triple perspectiva: clínica, organizativa y epidemiológica. Asimismo, se establecerán comparaciones con los resultados publicados en la literatura nacional e internacional, y se analizará el valor añadido que aporta este estudio al conocimiento actual sobre las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal. Finalmente, se revisarán las implicaciones prácticas para la gestión clínica, la formación de especialistas y la centralización de recursos, así como las fortalezas y limitaciones del presente trabajo.

10.2. Interpretación general de los hallazgos

El análisis retrospectivo realizado pone de manifiesto que el volumen de técnicas invasivas experimentó una evolución no lineal, con tres fases claramente diferenciadas: una etapa inicial de crecimiento sostenido (1994–2004), una fase de descenso progresivo (2005–2015) y un periodo final de estabilización con mínimos históricos (2016–2024). Este patrón refleja con claridad que el uso de estas técnicas no depende exclusivamente del número de gestantes o del volumen asistencial, sino de una compleja interacción de factores entre los que destacan la transformación de los modelos de cribado prenatal, la evolución de las indicaciones clínicas, y los cambios estructurales en la red de maternidades.

Entre los hallazgos más relevantes, cabe destacar:

- **Reducción del volumen total de procedimientos invasivos** en más del 80 % desde el máximo registrado en 2004, sin una merma paralela en la capacidad diagnóstica, lo que indica un uso más eficiente y focalizado de estas técnicas.
- **Incremento progresivo de la rentabilidad diagnóstica**, que pasó de valores inferiores al 6 % en las primeras etapas a superar el 35 % en la etapa más reciente, lo que sugiere una mejor selección de casos y una mayor adecuación de las indicaciones.
- **Disociación entre número de partos y técnicas invasivas**, pese a una correlación positiva global ($r = 0,69$). El análisis por etapas revela que esta relación no es lineal ni constante, subrayando la influencia de otros factores estructurales y clínicos más determinantes.
- **Asociación significativa entre el modelo de cribado prenatal vigente y el rendimiento diagnóstico de las técnicas invasivas**, evidenciada por diferencias estadísticas robustas ($\chi^2 = 902,79$; $p < 0,001$). Este hallazgo confirma el papel modulador del cribado prenatal como principal determinante de la indicación y utilidad del diagnóstico invasivo.

Asimismo, se ha documentado la transición de un modelo de cribado basado en criterios demográficos como la edad materna, a un enfoque multimodal con

marcadores ecográficos, bioquímicos y moleculares, que ha redefinido no solo el momento gestacional de la indicación, sino también el perfil clínico de las pacientes derivadas y el tipo de técnica utilizada (AC vs. BVC).

En conjunto, estos resultados permiten afirmar que la evolución del diagnóstico invasivo en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Materno Infantil de Málaga no ha sido el resultado de una mera reducción del volumen asistencial, sino una transformación profunda del paradigma diagnóstico, con una mejora clara en la eficiencia pasando de un enfoque generalista y demográfico a uno de alta precisión clínica y genética.

10.3. Comparación con la literatura científica

Los resultados obtenidos en este estudio se alinean con las tendencias descritas en la literatura científica nacional e internacional sobre la evolución del diagnóstico prenatal invasivo en las últimas tres décadas. Diversos trabajos han documentado un descenso sostenido en el número de AC y biopsias coriales desde la implantación generalizada de estrategias de cribado más eficaces, como el CCPT y, más recientemente, el TPNI

Estudios multicéntricos como **TRIDENT (Países Bajos)** o **RAPID (Reino Unido)** han mostrado una reducción significativa del volumen de AC tras la generalización del TPNI, especialmente en gestantes con cribado combinado de riesgo intermedio. En la experiencia recogida en el Hospital Materno Infantil de Málaga, este patrón se reproduce con fidelidad: la implantación progresiva del TPNI a partir de 2016 y su uso consolidado tras 2019 coinciden con una caída sustancial en el número de técnicas invasivas por indicación de cribado y, al mismo tiempo, con un aumento notable de su rentabilidad diagnóstica (hasta alcanzar el 35,85 % en la etapa 2020–2024).

Por otra parte, los resultados aquí presentados refuerzan la hipótesis descrita por autores como **Nicolaides et al. (FMF)** o **Wapner et al. (ACOG)**, que defienden que el diagnóstico invasivo ha pasado de ser una herramienta de cribado general a convertirse en un procedimiento de alta especificidad para casos seleccionados. En este sentido, el notable aumento del **VPP** y la reducción

del **NND** documentados en este estudio (de 18,6 a 2,79) se corresponden con lo descrito en otras cohortes europeas.

A nivel nacional, las recomendaciones actuales de la **Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO, 2022)** establecen que las pruebas invasivas deben reservarse a gestantes con cribado de alto riesgo, hallazgos ecográficos relevantes o antecedentes personales o familiares de enfermedades genéticas. Esta directriz se refleja en los datos del estudio: la indicación por edad materna ha pasado de representar más del 60 % de los procedimientos en los años noventa a menos del 1 % en la actualidad, evidenciando una transición hacia un enfoque clínicamente más justificado.

Cabe señalar que, en contraste con algunos estudios que describen una estabilización o ligera caída en la rentabilidad diagnóstica de las técnicas invasivas en los últimos años, esta serie revela un rendimiento progresivamente creciente. Esta diferencia puede atribuirse a una mayor precisión en la selección de casos, a la incorporación de técnicas genéticas más resolutivas y al hecho de que el estudio se ha realizado en una unidad de medicina fetal de tercer nivel, lo que potencia la capacidad diagnóstica y la especialización asistencial.

10.4. Implicaciones clínicas, organizativas y sanitarias

Los hallazgos de este estudio tienen implicaciones relevantes en tres ámbitos interdependientes del diagnóstico prenatal: la práctica clínica, la organización asistencial y la planificación sanitaria.

Desde el punto de vista clínico, la reducción progresiva en el número de técnicas invasivas no debe interpretarse como una pérdida de capacidad diagnóstica, sino como un reflejo de una mayor eficacia en la selección de casos y en la utilización de recursos. Las técnicas invasivas actuales se aplican de forma más dirigida, en gestantes con hallazgos ecográficos relevantes, antecedentes personales o familiares de enfermedades genéticas, o cribados de alto riesgo. Esto ha redefinido el perfil clínico de las pacientes derivadas: actualmente más complejo y con necesidades específicas de asesoramiento y abordaje multidisciplinar.

Además, el aumento de la rentabilidad diagnóstica pone de manifiesto que la indicación está mejor fundamentada. El diagnóstico invasivo se ha convertido en una herramienta de alta especificidad que permite obtener información genética detallada, crucial para la toma de decisiones informadas, el asesoramiento reproductivo y, en algunos casos, la planificación de intervenciones neonatales o fetales.

En el plano organizativo, la disminución del volumen de procedimientos plantea un reto clave: mantener la competencia técnica del equipo asistencial. El diagnóstico invasivo exige habilidades específicas que solo se conservan mediante la práctica continuada. Este escenario obliga a replantear modelos de mantenimiento de competencias, entre los que destacan la centralización en unidades de medicina fetal de tercer nivel, la estandarización de procedimientos y el uso de simulación como herramienta formativa. De hecho, la concentración de procedimientos en centros con alto volumen puede mejorar tanto la seguridad técnica como la calidad diagnóstica.

Desde la perspectiva de la gestión sanitaria, los resultados del estudio sustentan un modelo de uso focalizado y eficiente del diagnóstico invasivo. La irrupción del TPNI ha modificado de forma significativa las indicaciones, pero no ha eliminado la necesidad de técnicas invasivas. En lugar de ser desplazadas, estas deben integrarse en un modelo asistencial centrado en la indicación individualizada, la disponibilidad de técnicas moleculares avanzadas y la atención por equipos con experiencia específica en medicina fetal y genética prenatal.

En este contexto, las técnicas invasivas ya no deben concebirse como una herramienta de uso masivo, sino como un **recurso estratégico**, complementario al cribado, altamente rentable en términos diagnósticos y esencial para la medicina fetal de precisión. La adecuada gestión de estos procedimientos (en términos de indicación, personal, tecnología y tiempo de respuesta) es clave para asegurar un sistema de salud equitativo, sostenible y centrado en la paciente.

10.5. Fortalezas del estudio

El presente estudio posee una serie de fortalezas metodológicas y analíticas que le otorgan solidez, relevancia y valor añadido frente a otras publicaciones del ámbito del diagnóstico prenatal.

Una primera fortaleza destacada es su **carácter longitudinal**, abarcando un periodo de 30 años (1994–2024). Esta perspectiva temporal extensa permite no solo describir tendencias, sino también identificar de manera precisa los cambios estructurales en los modelos de cribado, en las indicaciones clínicas y en la organización asistencial. Frente a estudios transversales más habituales, esta serie ofrece una visión evolutiva única, especialmente valiosa en un contexto clínico sujeto a constantes transformaciones.

En segundo lugar, la tesis cuenta con un **elevado tamaño muestral**: más de 15.000 técnicas invasivas analizadas, todas realizadas en un único centro hospitalario de referencia. Esta característica garantiza una **homogeneidad asistencial**, minimiza la heterogeneidad intercentro —frecuente en estudios multicéntricos— y refuerza la **validez interna** de los resultados. La continuidad del equipo clínico y la existencia de protocolos asistenciales consolidados constituyen, además, un entorno idóneo para el análisis comparado a lo largo del tiempo.

Otra fortaleza clave es la **alta calidad del registro de datos**. Se ha conseguido conservar una elevada proporción de información completa, con baja tasa de casos excluidos por falta de clasificación diagnóstica. Esto ha permitido calcular con precisión indicadores clave como la rentabilidad diagnóstica, el valor predictivo positivo (VPP), o el número necesario para diagnosticar (NND), y realizar comparaciones válidas entre etapas.

Desde el punto de vista metodológico, el estudio ha integrado múltiples dimensiones de análisis: variables clínicas (edad materna, tipo de indicación), organizativas (estructura de maternidades, volumen de partos) y tecnológicas (tipo de prueba genética, año de incorporación del TPNI). Para el análisis estadístico se han empleado herramientas adecuadas, incluyendo correlaciones,

regresión múltiple, pruebas de chi-cuadrado y análisis de homogeneidad de varianzas, lo que proporciona **robustez y profundidad analítica** a los resultados obtenidos.

Finalmente, una fortaleza fundamental es la **capacidad de interpretación crítica** del trabajo. No se limita a una descripción cuantitativa de resultados, sino que plantea una lectura integral, vinculada con la literatura científica, con implicaciones prácticas concretas para la toma de decisiones clínicas, la planificación sanitaria y la formación especializada. La inclusión de aspectos emergentes como el papel de las enfermedades raras y la medicina genómica refuerzan su pertinencia y proyección futura.

10.6. Limitaciones del estudio

Pese a sus múltiples fortalezas, este estudio presenta una serie de limitaciones que deben ser reconocidas para ofrecer una interpretación equilibrada de los resultados.

Limitaciones derivadas del diseño retrospectivo.

La naturaleza retrospectiva del estudio implica una dependencia de los registros clínicos históricos, especialmente en las décadas iniciales (1990 y 2000), cuando los sistemas de información eran menos robustos y digitalizados. Aunque se ha realizado una depuración sistemática de los datos, es posible que ciertas variables estén infrarrepresentadas o que exista heterogeneidad en la codificación original.

Limitaciones en la clasificación de etapas y cribado.

La categorización de las etapas evolutivas se ha basado en la implementación progresiva de modelos de cribado en el hospital, más que en hitos normativos oficiales a nivel autonómico o nacional. Esta elección, aunque válida en el contexto de un estudio de caso único, podría limitar la extrapolación directa de los resultados a otros entornos con calendarios distintos de implementación.

Ausencia de variables obstétricas y neonatales asociadas.

Aunque el estudio sí ha incorporado la **edad gestacional al diagnóstico**, lo cual permite analizar con precisión el momento evolutivo en que se realizan las técnicas invasivas, no se han incluido otras variables relevantes como el desenlace obstétrico (tipo de parto, interrupción o continuación del embarazo), ni los resultados neonatales (vitalidad al nacimiento, anomalías postnatales, seguimiento pediátrico).

La principal razón para esta omisión es el **amplio alcance del estudio**, que abarca más de 15.000 procedimientos invasivos realizados en un periodo de 30 años. Incluir y validar sistemáticamente estas variables para cada caso habría

excedido el objetivo y la viabilidad operativa del presente trabajo, tanto en términos de volumen como de complejidad del análisis longitudinal.

No obstante, se reconoce el valor clínico y pronóstico que aportaría dicha información, y se propone como **línea futura de investigación** el desarrollo de estudios derivados que evalúen el impacto obstétrico y neonatal de los hallazgos prenatales, en particular en relación con el diagnóstico de enfermedades genéticas y estructurales complejas. Esta aproximación permitiría cerrar el ciclo asistencial desde el diagnóstico hasta el desenlace perinatal, fortaleciendo la utilidad clínica global de las técnicas invasivas.

Limitaciones inherentes a los estudios observacionales.

Aunque se han identificado asociaciones estadísticamente significativas entre variables como el modelo de cribado y la rentabilidad diagnóstica, no puede establecerse una relación causal directa. La inferencia causal en estudios observacionales está limitada por la posibilidad de factores de confusión no medidos, a pesar del uso de análisis multivariantes.

Evolución tecnológica no homogénea.

El tipo de análisis genético disponible ha variado a lo largo de los años, desde el cariotipo convencional hasta el uso de arrays, estudios moleculares y secuenciación. Esta heterogeneidad tecnológica dificulta una comparación completamente homogénea entre etapas, aunque refleja fielmente la realidad clínica y su evolución.

Pese a estas limitaciones, los resultados son consistentes, estadísticamente sólidos y clínicamente coherentes. Además, muchas de estas limitaciones son compartidas por la mayoría de los estudios retrospectivos de larga duración, y no restan validez a las conclusiones principales del trabajo.

10.7. Respuesta a los objetivos del estudio

Este estudio se propuso analizar la evolución de las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal en el Hospital Materno Infantil de Málaga durante un período de 30 años (1994–2024), evaluando su frecuencia, indicaciones, rentabilidad diagnóstica y los factores clínicos y organizativos asociados.

Objetivo 1: Analizar la evolución temporal del volumen de técnicas invasivas.

Se ha documentado una evolución no lineal, estructurada en tres etapas diferenciadas: una fase de crecimiento sostenido hasta 2004, seguida por una fase de descenso progresivo (2005–2015), y una fase de estabilización en mínimos históricos (2016–2024). Esta evolución refleja no solo cambios cuantitativos, sino también transformaciones estructurales en el modelo de cribado, en la derivación clínica y en el perfil de las gestantes atendidas.

Objetivo 2: Evaluar la influencia de los modelos de cribado prenatal en la indicación de técnicas invasivas.

El estudio ha confirmado que el cribado prenatal es el principal modulador de la indicación de técnicas invasivas. La transición desde un modelo basado en la edad materna hacia estrategias multimodales (como el CCPT y el TPNI) ha permitido una mejor selección de pacientes. Este cambio se asocia con una disminución del número de técnicas, pero con un notable incremento en su rentabilidad diagnóstica.

Objetivo 3: Determinar la rentabilidad diagnóstica de las técnicas invasivas a lo largo del tiempo.

La rentabilidad diagnóstica se ha incrementado de manera sostenida: desde valores cercanos al 5,4 % en los años iniciales hasta alcanzar el 35,9 % en la etapa más reciente. Esta mejora se explica por una indicación más precisa, un mejor perfil clínico de las gestantes derivadas, y el uso creciente de técnicas genéticas de mayor resolución. Este hallazgo refuerza el valor del diagnóstico invasivo en contextos de alta especificidad clínica.

Objetivo 4: Identificar factores clínicos y organizativos asociados a la evolución de las técnicas invasivas.

El análisis ha puesto de manifiesto la existencia de una disociación creciente entre el volumen de partos y el número de técnicas invasivas a partir de 2016, coincidiendo con la introducción del TPNI y la concentración de actividad en el Hospital Materno Infantil. Asimismo, se ha demostrado la influencia de factores estructurales, como el cierre progresivo de maternidades en la provincia, la centralización asistencial y la necesidad de unidades de medicina fetal altamente especializadas para el manejo de casos complejos.

Objetivo 5. Analizar la utilidad del diagnóstico invasivo en la detección prenatal de enfermedades raras.

Uno de los objetivos más innovadores del presente estudio ha sido evaluar el papel de las técnicas invasivas en la identificación de **enfermedades raras**, también denominadas patologías minoritarias o genopatías. Este subgrupo clínico, de baja prevalencia individual, pero de elevada complejidad diagnóstica, representa un reto creciente en medicina fetal.

Según los datos analizados, se diagnosticaron **83 casos de enfermedades raras** mediante técnicas invasivas a lo largo del periodo de estudio. Estas patologías representan aproximadamente el **0,55 % del total de procedimientos** invasivos realizados (15.108), lo que pone de manifiesto su baja frecuencia, pero alta relevancia clínica.

Los resultados muestran un **incremento progresivo** en la identificación de estas patologías a lo largo del tiempo, especialmente a partir de 2015, coincidiendo con la incorporación de tecnologías de análisis genético más avanzadas, como arrays CGH, paneles multigénicos y secuenciación del exoma. Este patrón refuerza la relación entre evolución tecnológica y capacidad diagnóstica frente a entidades genéticas complejas.

El rendimiento diagnóstico en este subgrupo ha sido clínicamente significativo, lo que valida la indicación invasiva en estos casos. Las técnicas preferidas fueron la **AC** (mayoritariamente) y la **BVC**, utilizadas en función de la edad gestacional y del contexto clínico. En muchos de estos casos, el diagnóstico permitió ofrecer un consejo genético fundamentado, tomar decisiones reproductivas informadas y, en algunos supuestos, planificar el manejo postnatal o considerar intervenciones intrauterinas.

Entre los diagnósticos más frecuentes destacan displasias esqueléticas (COL1A1, FGFR3), síndromes neurocutáneos (como TSC1/2), enfermedades metabólicas (como defectos de beta-oxidación o acidemias orgánicas), microdeleciones/microduplicaciones específicas, y síndromes monogénicos de herencia autosómica dominante o recesiva, muchos de ellos con antecedentes familiares previos.

Estos datos reafirman el valor estratégico del diagnóstico prenatal invasivo en un nuevo marco de medicina genómica aplicada, y respaldan la necesidad de su integración dentro de unidades multidisciplinares que incluyan genética clínica, asesoramiento reproductivo y plataformas de análisis molecular de última generación.

10.8. Hacia un cribado universal con TPNI: una propuesta basada en la evidencia

Los resultados del presente estudio respaldan firmemente la consideración del **TPNI** como una herramienta de cribado de primera línea para todas las gestantes, dada su elevada eficacia diagnóstica, bajo riesgo y aceptación por parte de las pacientes.

En la cohorte analizada, la implementación progresiva del TPNI a partir de 2016, y especialmente su consolidación a partir de 2019, se ha asociado con dos hallazgos clave: por un lado, una **reducción significativa en el número de técnicas invasivas indicadas por cribado**, y por otro, un **aumento notable en la rentabilidad diagnóstica** de dichas técnicas. Este fenómeno refleja con claridad el valor filtrante del TPNI, que permite descartar con alta fiabilidad los casos de bajo riesgo y seleccionar de forma más precisa a aquellas gestantes candidatas a estudio invasivo.

Numerosos estudios internacionales (incluyendo cohortes europeas, asiáticas y norteamericanas) que han demostrado que el TPNI alcanza **sensibilidades superiores al 99 % para las T21, T18 y T13**, con tasas de falsos positivos inferiores al 0,1 %, lo que lo convierte en una de las estrategias de cribado más eficaces desarrolladas hasta la fecha. Esta precisión, unida a su carácter no invasivo, ha impulsado su expansión global como prueba de cribado de primera línea, especialmente en países como Holanda, Bélgica, Suecia o Australia, donde se ha integrado de forma universal o cuasi-universal en los programas públicos de salud materno-fetal

Los datos de este estudio permiten anticipar que una **implantación universal del TPNI** en el contexto español podría **reducir aún más el número de técnicas invasivas innecesarias**, sin comprometer la capacidad de detección de anomalías cromosómicas, e incluso mejorando la eficiencia general del sistema. No obstante, esta transición debe abordarse con una **visión**

integral, que tenga en cuenta no solo la evidencia clínica, sino también los aspectos **económicos, éticos y de equidad en el acceso**.

Desde el punto de vista económico, el coste individual del TPNI sigue siendo superior al del cribado combinado tradicional. Sin embargo, diversos análisis coste-beneficio han demostrado que, al reducir procedimientos invasivos, complicaciones y seguimientos innecesarios, el modelo TPNI puede ser coste-efectivo, especialmente cuando se utiliza de forma universal en sistemas sanitarios con alta cobertura.

En términos éticos y sociales, cualquier implementación generalizada debe garantizar que **todas las gestantes**, independientemente de su origen, edad o nivel socioeconómico, tengan **igual acceso** a esta prueba. La equidad debe ser un pilar central de cualquier reforma del modelo de cribado.

Finalmente, es importante destacar que el TPNI no sustituye al diagnóstico invasivo, sino que **lo complementa**. El estudio demuestra que, si bien el TPNI reduce el número global de procedimientos, estos continúan siendo imprescindibles para confirmar resultados positivos, estudiar enfermedades raras, investigar hallazgos ecográficos complejos y realizar estudios genéticos de alta resolución. Por tanto, el avance hacia un cribado universal con TPNI debe ir acompañado de una **revalorización estratégica del diagnóstico invasivo** en un nuevo contexto de medicina fetal de precisión.

10.9. Conclusión de la discusión

El presente estudio confirma que la evolución del diagnóstico prenatal invasivo durante las últimas tres décadas ha sido profunda, progresiva y clínicamente significativa. El volumen de técnicas realizadas ha experimentado una reducción sustancial, pero este descenso no ha sido arbitrario ni uniforme, sino el reflejo de transformaciones estructurales en los modelos de cribado, en los perfiles clínicos de las gestantes y en la tecnología diagnóstica disponible.

A medida que se han implementado estrategias de cribado más precisas (como el test combinado del primer trimestre y, más recientemente, el TPNI) la indicación de técnicas invasivas ha disminuido en términos absolutos. Sin embargo, este descenso ha venido acompañado de un notable aumento en su **rentabilidad diagnóstica**, evidenciando un uso más selectivo, focalizado y eficiente de estas herramientas.

Este cambio de paradigma ha supuesto el paso de un modelo basado en la indicación por edad materna hacia una **medicina fetal de precisión**, en la que las técnicas invasivas se utilizan en pacientes seleccionadas por criterios ecográficos, genéticos o antecedentes clínicos específicos. Este modelo permite maximizar el valor predictivo, reducir el número necesario para diagnosticar y optimizar el balance riesgo-beneficio del procedimiento.

Desde una perspectiva clínica, este enfoque más dirigido se traduce en una mayor efectividad, pero también plantea desafíos importantes: mantener la competencia técnica del personal en un contexto de menor volumen, asegurar el acceso equitativo a los estudios genéticos, y reorganizar los circuitos asistenciales en torno a unidades de medicina fetal altamente cualificadas.

Desde una perspectiva epidemiológica y organizativa, los resultados reflejan cómo factores como la centralización de partos, la reducción del número de maternidades activas y la consolidación del TPNI como método de cribado, han contribuido a redefinir el papel del diagnóstico invasivo en la práctica clínica contemporánea.

Finalmente, el estudio aporta una contribución relevante y poco explorada: la evaluación del papel del diagnóstico invasivo en la detección prenatal de **enfermedades raras o genopatías**. Aunque representan una proporción baja del total de procedimientos, su impacto clínico, genético y asistencial es elevado, y su detección requiere estructuras especializadas, asesoramiento genético adecuado y plataformas de secuenciación avanzada. La integración de estos casos refuerza el valor estratégico del diagnóstico invasivo en una era de medicina prenatal personalizada.

En conclusión, el diagnóstico prenatal invasivo se mantiene como una herramienta fundamental en el manejo de la patología fetal. Su función ha evolucionado desde el cribado demográfico hacia el diagnóstico de alta precisión, exigiendo una indicación rigurosa, un contexto asistencial especializado y una formación técnica continua. Este estudio no solo documenta esa transición, sino que proporciona una base sólida para redefinir el papel del diagnóstico invasivo en el futuro de la medicina fetal.

11. CONCLUSIONES

El presente trabajo ha permitido llevar a cabo un análisis exhaustivo de la evolución de las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal en el Hospital Materno Infantil de Málaga a lo largo de un periodo de treinta años (1994–2024). Los hallazgos obtenidos no solo reflejan una transformación profunda en el volumen y tipo de procedimientos realizados, sino también una evolución en la eficiencia diagnóstica, en la selección de pacientes, y en el papel actual que dichas técnicas desempeñan dentro del diagnóstico prenatal moderno. A continuación, se presentan las principales conclusiones del estudio:

11.1. Evolución de las técnicas invasivas

El uso de técnicas invasivas de diagnóstico prenatal ha experimentado una evolución dinámica durante el periodo 1994–2024, caracterizada por tres etapas diferenciadas (crecimiento, descenso y estabilización), en estrecha relación con los cambios en los modelos de cribado, la transformación del perfil clínico de las gestantes y la reorganización asistencial en la provincia de Málaga. El volumen total de procedimientos disminuyó más del 80 % entre el pico máximo (2004) y el periodo actual, lo que representa un cambio organizativo y clínico profundo en la práctica del diagnóstico prenatal.

11.2. Impacto del cribado prenatal

La incorporación progresiva de estrategias de cribado prenatal más precisas, como el test combinado del primer trimestre y el TPNI, ha permitido una selección más eficiente de los casos candidatos a estudio invasivo, reduciendo el número de procedimientos innecesarios y mejorando sustancialmente su rentabilidad diagnóstica.

El diagnóstico prenatal invasivo ha dejado de ser una técnica de cribado ampliado y se ha consolidado como una herramienta de alta especificidad, fundamental en contextos de sospecha clínica bien fundamentada, hallazgos ecográficos relevantes o antecedentes familiares de enfermedad genética.

11.3. Rentabilidad diagnóstica y eficiencia clínica

La rentabilidad diagnóstica de las técnicas invasivas se ha multiplicado por más de seis a lo largo del periodo analizado, alcanzando cifras superiores al 35 % en los últimos años, lo que confirma un uso más focalizado, estratégico y clínicamente relevante.

Este aumento de la rentabilidad diagnóstica se ha acompañado de una reducción del número necesario para diagnosticar (**NND**), que ha pasado de 18,6 procedimientos en la etapa I a solo 2,79 en la etapa IV.

11.4. Relevancia organizativa y asistencial

Los Factores organizativos y estructurales, como la concentración de partos en el Hospital Materno Infantil y el cierre progresivo de otras maternidades en la provincia, han influido significativamente en el patrón de derivación y en el perfil de las gestantes sometidas a diagnóstico invasivo.

La disminución en el número de técnicas invasivas obliga a reconsiderar la organización de los servicios de medicina fetal y los programas de formación.

Se justificaría la centralización de estos procedimientos en hospitales de tercer nivel, así como el uso de simuladores para mantener la pericia técnica en entornos de baja frecuencia.

11.5. Impacto sobre el diagnóstico de Genopatías o enfermedades raras o minoritarias

Aunque representan una proporción pequeña del total de procedimientos (0,55 %), pero con un auge muy importante en los últimos años, su complejidad clínica y su impacto en la toma de decisiones reproductivas y neonatales refuerzan la necesidad de unidades especializadas y acceso a tecnología genética avanzada.

11.6. Valor y papel actual del diagnóstico invasivo

El diagnóstico prenatal invasivo sigue siendo un pilar esencial en medicina fetal, pero su papel ha cambiado: de herramienta masiva basada en la edad materna a procedimiento altamente especializado y focalizado en gestantes seleccionadas.

El uso racional, individualizado y técnicamente cualificado de estas técnicas garantiza no solo su vigencia, sino su utilidad como complemento indispensable del cribado prenatal avanzado.

11.7. Recomendaciones y líneas futuras

- **Mantener y reforzar la formación específica** en técnicas invasivas, incorporando simulación como estrategia docente.
- Consolidar **unidades de medicina fetal** como **centros de referencia** para procedimientos de alta especialización.
- **Evaluar** de forma continua la **eficiencia clínica y coste-beneficio** de estas técnicas en el nuevo marco del cribado genético.
- **Promover estudios multicéntricos** que incluyan desenlaces perinatales y análisis prospectivos para ampliar la evidencia.
- **Hacia un cribado terapéutico:**
 - **Plantear el diagnóstico oportunista o poblacional de enfermedades tratables de forma prenatal o neonatal precoz**
 - El avance de las técnicas genéticas permite vislumbrar una nueva aplicación del diagnóstico invasivo: la identificación **precoz** de enfermedades genéticas **tratables durante la etapa fetal o neonatal**. Esta línea de futuro propone aprovechar la disponibilidad de ADN fetal en contextos invasivos para realizar estudios ampliados que permitan **detectar entidades con opciones terapéuticas activas**, incluso en ausencia de sospecha clínica inicial.
 - Este enfoque (que apunta hacia un **cribado terapéutico personalizado**) plantea a su vez **importantes retos éticos y organizativos**, como la necesidad de un consentimiento informado más complejo, la gestión responsable de hallazgos incidentales y

la garantía de equidad en el acceso. Su desarrollo exige un marco de gobernanza clínica, ética y legal sólido, que acompañe a la evolución de la medicina fetal hacia una dimensión cada vez más preventiva e intervencionista

En suma, esta tesis aporta evidencia sólida sobre la transformación del diagnóstico prenatal invasivo en un entorno clínico real, y ofrece herramientas para repensar su lugar dentro de la medicina fetal contemporánea. Lejos de desaparecer, estas técnicas evolucionan hacia una práctica más eficiente, segura y dirigida, en consonancia con los avances del cribado y la genética perinatal.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Borrel Vilaseca A, Gil Mira M del M, Molina Garcia F, Plasencia Acevedo W, Santa Cruz Martín B. Técnicas invasivas en diagnóstico prenatal. Guía de Asistencia Práctica de la Sección de Ecografía Obstétrico-Ginecológica de la SEGO. 2022;1–51.
2. Gil MM, Molina FS, Rodríguez-Fernández M, Delgado JL, Carrillo MP, Jani J, et al. New approach for estimating risk of miscarriage after chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(5):656–63.
3. Beta J, Lesmes-Heredia C, Bedetti C, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review of the literature. *Minerva Ginecol*. 2018 Apr;70(2):215–9.
4. Parra-Saavedra M, Cruz-Lemini M, Borobio V, Bennasar M, Goncé A, Martínez JM, et al. Amniocentesis: A practice guideline. *Diagnostico Prenat*. 2014;25(1):20–7.
5. Steele M, Roy Breg Jr. W. CHROMOSOME ANALYSIS OF HUMAN AMNIOTIC-FLUID CELLS. *Lancet* [Internet]. 1966 Feb 19;287(7434):383–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(66\)91387-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(66)91387-0)
6. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(1):1–7.
7. Navaratnam K, Alfirevic Z. Amniocentesis and chorionic villus sampling: Green-top Guideline No. 8 July 2021: Green-top Guideline No. 8. *BJOG*. 2022 Jan;129(1):e1–15.
8. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2007 Dec;110(6):1459–67.
9. García-Posada R, Borobio V, Bennasar M, Illa M, Mula R, Serés A, et al. Biopsia corial transcervical: guía práctica. *Diagnostico Prenat*. 2012;23(1):2–10.
10. Carlin AJ, Alfirevic Z. Techniques for chorionic villus sampling and amniocentesis: a survey of practice in specialist UK centres. *Prenat Diagn*. 2008 Oct;28(10):914–9.
11. Borrell A, Fortuny A, Lazaro L, Costa D, Seres A, Pappa S, et al. First-trimester transcervical chorionic villus sampling by biopsy forceps versus mid-trimester amniocentesis: A randomized controlled trial project. *Prenat Diagn*. 1999;19(12):1138–42.
12. Wax JR, Davies NP, Watson WJ, Cartin A, Pinette MG, Chard R, et al. Pain associated with chorionic villus sampling: transabdominal vs transcervical approach. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Oct;201(4):400.e1-3.
13. Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(3):170–80.
14. Peddi NC, Avanthika C, Vuppapapati S, Balasubramanian R, Kaur J, N CD. A Review of Cordocentesis: Percutaneous Umbilical Cord Blood Sampling. *Cureus*. 2021;13(7).
15. Bang J, Bock JE, Trolle D. Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6313):373–4.
16. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. A new procedure for fetal blood

- sampling in utero: preliminary results of fifty-three cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1983 Aug;146(8):985–7.
17. LILEY AW. Intrauterine Transfusion of Foetus in Haemolytic disease. *Br Med J.* 1963 Nov;2(5365):1107–9.
 18. Rodeck CH, Campbell S. Umbilical-cord insertion as source of pure fetal blood for prenatal diagnosis. Vol. 1, *Lancet* (London, England). England; 1979. p. 1244–5.
 19. Jos E, Bartha L, Jos R, Bueno AS. Ecografía del cambio de visión Ecografía del Ecografía primer trimestre: periparto cambio de visión Ecografía periparto.
 20. Sánchez-Sánchez PJ. Epidemiología de los defectos congénitos. *Cienc Gynecol.* 2006;1:1–5.
 21. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011 Jan;31(1):7–15.
 22. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005 Nov;353(19):2001–11.
 23. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen.* 2003;10(2):56–104.
 24. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Sep;50(3):302–14.
 25. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987 May;94(5):387–402.
 26. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Mar;41(3):247–61.
 27. Sainz JA, Zurita MJ, Borrero C, Serrano R, Turmo E, Almeida C, et al. Role of fetal echocardiography in stepwise sequential screening for chromosomal disorders (combined test associated with modified genetic sonography). *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2012 Nov;25(11):2216–20.
 28. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2002 Oct;21(10):1087–8.
 29. Benacerraf BR. The history of the second-trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice. *Prenat Diagn.* 2010 Jul;30(7):644–52.
 30. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2001 Oct;20(10):1053–63.
 31. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies:

- results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Mar;25(3):221–6.
32. Muñoz-Cortes M, Arigita M, Falguera G, Seres A, Guix D, Baldrich E, et al. Contingent screening for Down syndrome completed in the first trimester: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Apr;39(4):396–400.
 33. Sainz JA, Serrano R, Turmo E, Almeida C, Caballero V, Garrido R. Contribution of “modified genetic sonography” to the combined test as a screening method for chromosomal abnormalities. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2012 Aug;25(8):1399–405.
 34. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Semin Perinatol*. 2005 Aug;29(4):225–35.
 35. Cuckle HS, van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 1999 Jun;19(6):505–12.
 36. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992 Apr;304(6831):867–9.
 37. von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in human fetuses with trisomy 21, 18, and 13 at 12-18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol (Berl)*. 1998 Feb;197(2):105–24.
 38. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ*. 1999 Jan;318(7176):81–5.
 39. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Neurodevelopmental outcome of fetuses with increased nuchal translucency and apparently normal prenatal and/or postnatal assessment: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Jan;39(1):10–9.
 40. Grangé G, Althuser M, Fresson J, Bititi A, Miyamoto K, Tsatsaris V, et al. Semi-automated adjusted measurement of nuchal translucency: feasibility and reproducibility. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Mar;37(3):335–40.
 41. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Sep;20(3):219–25.
 42. Madsen HN, Ball S, Wright D, Tørring N, Petersen OB, Nicolaides KH, et al. A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jan;37(1):38–47.
 43. Nicolaides KH, Falcón O. [Http://Www.Fetalmedicine.Com](http://www.fetalmedicine.com). *Fetal Med Found* [Internet]. 2004;1–119. Available from: <http://www.fetalmedicine.com/synced/fmf/FMF-spanish.pdf>
 44. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus

- Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 May;33(5):512–7.
45. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Jan;33(1):18–22.
 46. Borenstein M, Persico N, Kagan KO, Gazzoni A, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Jul;32(1):5–11.
 47. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagiotti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jun;49(6):714–20.
 48. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet (London, England)*. 1997 Aug;350(9076):485–7.
 49. Kitzman JO, Snyder MW, Ventura M, Lewis AP, Qiu R, Simmons LE, et al. Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus. *Sci Transl Med*. 2012 Jun;4(137):137ra76.
 50. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct;105(42):16266–71.
 51. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaides KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jul;42(1):34–40.
 52. Fernández Martínez FJ, Gil Mira MM, González González C, Madrigal Bajo I, Oancea Ionescu R, Orellana Alonso C. NIPT of Maternal Plasma-Originated cfDNA: Applications and Guide for the Implementation. *Appl Clin Genet*. 2025;18:41–53.
 53. Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet*. 2010 Jan;11(1):31–46.
 54. Fan HC, Gu W, Wang J, Blumenfeld YJ, El-Sayed YY, Quake SR. Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome. *Nature*. 2012 Jul;487(7407):320–4.
 55. Chiu RWK, Chan KCA, Gao Y, Lau VYM, Zheng W, Leung TY, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Dec;105(51):20458–63.
 56. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2011 Nov;13(11):913–20.
 57. Sayasneh A, Ekechi C, Ferrara L, Kaijser J, Stalder C, Sur S, et al. The characteristic ultrasound features of specific types of ovarian pathology (Review). *Int J Oncol*. 2015;46(2):445–58.
 58. Sparks TN, Thao K, Lianoglou BR, Boe NM, Bruce KG, Datkhaeva I, et al. Nonimmune hydrops fetalis: identifying the underlying genetic etiology.

- Genet Med [Internet]. 2019;21(6):1339–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0352-6>
59. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Apr;206(4):322.e1-5.
 60. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Nov;207(5):374.e1-6.
 61. Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, Demko Z, Banjevic M, Baner J, et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenat Diagn*. 2012 Dec;32(13):1233–41.
 62. Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn*. 2013 Jun;33(6):575–9.
 63. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol*. 2014 Aug;124(2 Pt 1):210–8.
 64. Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Apr;206(4):319.e1-9.
 65. Juneau K, Bogard PE, Huang S, Mohseni M, Wang ET, Ryvkin P, et al. Microarray-based cell-free DNA analysis improves noninvasive prenatal testing. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(4):282–6.
 66. Stokowski R, Wang E, White K, Batey A, Jacobsson B, Brar H, et al. Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. *Prenat Diagn*. 2015 Dec;35(12):1243–6.
 67. Ashoor G, Poon L, Syngelaki A, Mosimann B, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: effect of maternal and fetal factors. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(4):237–43.
 68. Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jun;47(6):698–704.
 69. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, Ordoñez E, Cirigliano V, Dierickx H, et al. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Jan;45(1):61–6.
 70. Russell LM, Strike P, Browne CE, Jacobs PA. X chromosome loss and ageing. *Cytogenet Genome Res*. 2007;116(3):181–5.
 71. Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet J Rare Dis*. 2010 May;5:8.
 72. Forabosco A, Percesepe A, Santucci S. Incidence of non-age-dependent chromosomal abnormalities: a population-based study on 88965

- amniocenteses. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jul;17(7):897–903.
73. Visootsak J, Graham JMJ. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Oct;1:42.
 74. Held KR, Kerber S, Kaminsky E, Singh S, Goetz P, Seemanova E, et al. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Hum Genet.* 1992 Jan;88(3):288–94.
 75. Papp C, Beke A, Mezei G, Szigeti Z, Bán Z, Papp Z. Prenatal diagnosis of Turner syndrome: report on 69 cases. *J ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2006 Jun;25(6):711–20.
 76. Schmid M, Klaritsch P, Arzt W, Burkhardt T, Duba HC, Häusler M, et al. Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT). *Ultraschall Med.* 2015 Oct;36(5):507–10.
 77. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015 Nov;23(11):1438–50.
 78. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med.* 2012 Dec;367(23):2175–84.
 79. Grati FR, Molina Gomes D, Ferreira JCPB, Dupont C, Alesi V, Gouas L, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2015 Aug;35(8):801–9.
 80. Yaron Y, Jani J, Schmid M, Oepkes D. Current Status of Testing for Microdeletion Syndromes and Rare Autosomal Trisomies Using Cell-Free DNA Technology. *Obstet Gynecol.* 2015 Nov;126(5):1095–9.
 81. Gross SJ, Stosic M, McDonald-McGinn DM, Bassett AS, Norvez A, Dhamankar R, et al. Clinical experience with single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal screening for 22q11.2 deletion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Feb;47(2):177–83.
 82. Samango-Sprouse C, Banjevic M, Ryan A, Sigurjonsson S, Zimmermann B, Hill M, et al. SNP-based non-invasive prenatal testing detects sex chromosome aneuploidies with high accuracy. *Prenat Diagn.* 2013 Jul;33(7):643–9.
 83. Rijhsinghani A, Yankowitz J, Strauss RA, Kuller JA, Patil S, Williamson RA. Risk of preeclampsia in second-trimester triploid pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1997 Dec;90(6):884–8.
 84. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet (London, England).* 2010 Aug;376(9742):717–29.
 85. Chitty LS, Mason S, Barrett AN, McKay F, Lench N, Daley R, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia and thanatophoric dysplasia: next-generation sequencing allows for a safer, more accurate, and comprehensive approach. *Prenat Diagn.* 2015 Jul;35(7):656–62.
 86. Debrand E, Lykoudi A, Bradshaw E, Allen SK. A Non-Invasive Droplet Digital PCR (ddPCR) Assay to Detect Paternal CFTR Mutations in the Cell-Free Fetal DNA (cffDNA) of Three Pregnancies at Risk of Cystic Fibrosis via Compound Heterozygosity. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142729.

87. Lench N, Barrett A, Fielding S, McKay F, Hill M, Jenkins L, et al. The clinical implementation of non-invasive prenatal diagnosis for single-gene disorders: challenges and progress made. *Prenat Diagn.* 2013 Jun;33(6):555–62.
88. Skirton H, Goldsmith L, Chitty LS. An easy test but a hard decision: ethical issues concerning non-invasive prenatal testing for autosomal recessive disorders. *Eur J Hum Genet.* 2015 Aug;23(8):1004–9.
89. Fortuny A. Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. *Diagnostico Prenat.* 2013;24(2):57–72.
90. SEGO. Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. Grupo expertos SESEGO y SEMEPE consensuado con AEDP. 2017;1–43. Available from: www.sego.es
91. Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Oròsz G, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10–11 weeks' gestation and the combined test at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Jan;45(1):36–41.
92. Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jan;47(1):45–52.
93. Cirigliano V, Ordoñez E, Rueda L, Syngelaki A, Nicolaides KH. Performance of the neoBona test: a new paired-end massively parallel shotgun sequencing approach for cell-free DNA-based aneuploidy screening. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Apr;49(4):460–4.
94. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, et al. ISUOG updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jun;49(6):815–6.
95. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Aug;48(2):256–68.
96. Grati FR, Bajaj K, Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, Malvestiti B, et al. The type of feto-placental aneuploidy detected by cfDNA testing may influence the choice of confirmatory diagnostic procedure. *Prenat Diagn.* 2015 Oct;35(10):994–8.
97. Van Opstal D, Srebniak MI. Cytogenetic confirmation of a positive NIPT result: evidence-based choice between chorionic villus sampling and amniocentesis depending on chromosome aberration. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016;16(5):513–20.
98. Sarno L, Revello R, Hanson E, Akolekar R, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jun;47(6):705–11.
99. del Mar Gil M, Quezada MS, Bregant B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Cell-

- free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(3):204–11.
100. Canick JA, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Ehrich M, van den Boom D, et al. DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations. *Prenat Diagn*. 2012 Aug;32(8):730–4.
 101. Fosler L, Winters P, Jones KW, Curnow KJ, Sehnert AJ, Bhatt S, et al. Aneuploidy screening by non-invasive prenatal testing in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Apr;49(4):470–7.
 102. Curnow KJ, Wilkins-Haug L, Ryan A, Kirkizlar E, Stosic M, Hall MP, et al. Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jan;212(1):79.e1-9.
 103. Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2016 Oct;18(10):1056–65.
 104. Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) - a systematic review. *Prenat Diagn*. 2017 Jun;37(6):527–39.
 105. Zaki-Dizaji M, Shafiee A, Gargari OK, Fathi H, Heidary Z. Maternal and Fetal Factors Affecting Cell-Free Fetal DNA (cffDNA) Fraction: A Systematic Review. *J Reprod Infertil*. 2023;24(4):219–31.
 106. Jayashankar SS, Nasaruddin ML, Hassan MF, Dasrilsyah RA, Shafiee MN, Ismail NAS, et al. Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT): Reliability, Challenges, and Future Directions. *Diagnostics*. 2023;13(15):1–21.
 107. Cohen JL, Duyzend M, Adelson SM, Yeo J, Fleming M, Ganetzky R, et al. Advancing precision care in pregnancy through a treatable fetal findings list. *Am J Hum Genet*. 2025 Apr;
 108. Castro Martín T, Rosero-Bixby L. Maternidades y fronteras. La fecundidad de las mujeres inmigrantes en España. *Rev Int Sociol*. 2011;69(M1):105–38.

13. ANEXOS

Anexo 1: Certificado de Informe Favorable del Comité de Ética de la Investigación sobre e presente estudio Ilustración 1, Ilustración 2, Ilustración 3.



Consejería de Salud y Consumo

CERTIFICADO ACUERDO COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

D/Dña. MARIA GLORIA LUQUE FERNÁNDEZ, secretario/a del CEIm Provincial de Málaga, CEIm acreditado y constituido conforme a los requisitos recogidos en el Decreto 8/2020, de 30 de enero, por el que se regulan los órganos de ética asistencial y de la investigación biomédica en Andalucía (BOJA núm. 24, de 5/2/2020).

CERTIFICA:

que dicho comité, en su sesión número 3, celebrada el día 27/09/2025, con la asistencia de los miembros recogidos en el anexo II, ha ponderado los aspectos metodológicos, éticos y legales y el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del proyecto de investigación cuyos datos identificativos son referidos a continuación, conforme a lo dispuesto en los artículos 12, de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (BOE núm. 159, de 4/7/2007), y/o 60, del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE núm. 177, de 25/7/2015), y/o en la disposición adicional decimoséptima de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (BOE núm. 294, de 6/12/2018), y acordado la emisión de su **INFORME FAVORABLE**, con las consideraciones recogidas en el anexo I, según consta todo reflejado en el acta de la sesión.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expide el presente certificado, con la indicación de hacerlo con anterioridad a la aprobación de la correspondiente acta.

Código de la comunicación/solicitud: 1036-N-20

Tipo de comunicación/solicitud: Inicio de investigación en Andalucía

Título de la investigación: Evaluación de la Evolución histórica de las indicaciones de las técnicas diagnóstico prenatal y su asociación con los resultados. 27 años de cambios en la Maternidad del Hospital Regional de Málaga

Código del estudio: Postgrado.Tesis1/2020

Promotor:

CRO:

Investigador coordinador o principal: Isidoro Narbona Arias

Versión y fecha de protocolo: 1 de 27/04/2021

Versión y fecha de la adenda al protocolo: de

Versión y fecha del consentimiento informado: de

Versión y fecha de la lista de investigadores: de

LUQUE
FERNAND
EZ MARIA
GLORIA -
25044899
S

Firmado
digitalmente
por LUQUE
FERNANDEZ
MARIA GLORIA
- 250448995
Fecha:
2025.04.03
14:42:29
+02'00'



Anexo

Consideraciones:

Consideraciones:

Tipo de estudio: Estudio retrospectivo (Ley Investigación Biomédica 14/2007)

Además, al iniciar el estudio, el investigador contrae los siguientes compromisos con el Comité:

- 1.- Ejecutar el proyecto con arreglo a lo especificado en el protocolo, tanto en los aspectos científicos como en los aspectos éticos.
- 2.- Comunicar a este CEI la fecha de inicio del estudio en cada centro participante y el estado del estudio de forma anual.
- 3.- Notificar al Comité todas las modificaciones o enmiendas en el proyecto y solicitar una nueva evaluación de las enmiendas relevantes.
- 4.- Enviar al Comité un informe final al término de la ejecución del proyecto. Este informe deberá incluir los siguientes apartados:
 - Número de registro del proyecto en bases de datos públicas de proyectos de investigación, si procede.
 - Memoria final de resultados del proyecto.
 - Relación de las publicaciones científicas generadas por el proyecto. El tipo y modo de información transmitida a los sujetos del proyecto sobre los resultados que afecten directamente a su salud y sobre los resultados generales del proyecto, si procede.

El Comité, dentro del ejercicio de sus funciones, podría realizar el seguimiento aleatorio de los proyectos durante su ejecución o al finalizar el mismo.

LUQUE
FERNAND
EZ MARIA
GLORIA -
25044899
S

Firmado
digitalmente
por LUQUE
FERNANDEZ
MARIA GLORIA -
25044899S
Fecha:
2025.04.03
14:42:53 +02'00'



Anexo

Relación de asistentes:

Presidente: D/Dña. MANUEL ENRIQUE HERRERA GUTIERREZ

Vicepresidente: D/Dña. JUDITH ADRIANA SANABRIA CABRERA

Secretario/a: D/Dña. MARIA GLORIA LUQUE FERNÁNDEZ

Vocales:

D/Dña. JUAN GUILLERMO QUESADA GARCIA

D/Dña. FRANCISCO ANTONIO NIETO VEGA

D/Dña. MARTA BLASCO ALONSO

D/Dña. LAURA CANO GARCIA

D/Dña. NIEVES BEL PEÑA

D/Dña. CAROLINA LOPEZ ALVAREZ

D/Dña. JOSE LEIVA FERNANDEZ

D/Dña. MARIA VICTORIA DE LA TORRE PRADOS

D/Dña. JUAN CARLOS DEL RÍO VALENCIA

D/Dña. JOSE CARLOS BENITEZ MONTAÑEZ

D/Dña. MARIA DOLORES LOPEZ CARMONA

D/Dña. CRISTOBALINA MAYORGA MAYORGA

Lo que firmo en Málaga a fecha de firma electrónica

Fdo: Dra Gloria Luque Fernández
Secretaria CEIm Provincial de Málaga

LUQUE
FERNANDEZ
Z MARIA
GLORIA -
250448995

Firmado
digitalmente
por LUQUE
FERNANDEZ
MARIA GLORIA -
250448995
Fecha:
2025.04.03
14:43:40 +02'00'

Ilustración 3. Certificado favorable Comité de Ética de la Investigación.3

Anexo 2: 39. Tabla de las Genopatías-Enfermedades Raras o Minoritarias.

Síndrome	Año	Indicación	TI	Diagnóstico genético
Acondroplasia	2020	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Secuenciación
Acondroplasia	2021	Marcador Ecográfico Cromosomopatía	Amniocentesis	Exoma
Acondroplasia	2022	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Secuenciación
Acondroplasia	2024	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
Aplasia Renal Tipo 1 (Agenesia Renal bilateral)	2018	Malformación Fetal.	Biopsia Transcervical	Exoma
Ataxia de Friedreich	2016	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
Atrofia Muscular Espinal (AME)	2009	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
Atrofia Muscular Espinal (AME)	2014	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
Atrofia Muscular Espinal (AME)	2021	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Amniocentesis	Secuenciación
Catarata congénita autosómica dominante tipo 4	2021	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
Cistunuria	2024	Marcador Ecográfico Cromosomopatía	Amniocentesis	Secuenciación
Colagenopatía tipo II	2016	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Secuenciación
Colagenopatía tipo II	2020	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
Condrodisplasia Punctata ligada al X, tipo 1	2023	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
Deficiencia del complejo V mitocondrial	2019	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
Deficiencia del complejo V mitocondrial	2020	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
Déficit de Sulfito Oxidasa	2019	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación

Displasia linfática generalizada	2020	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
Displasia Tanatofórica tipo I	2022	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
Displasia tanatofórica tipo I	2022	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
Distrofia Muscular Duchenne-Becker	2009	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Amniocentesis	Secuenciación
Distrofia Muscular Duchenne-Becker	2011	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
Distrofia muscular miotónica de Steinert	2021	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
Distrofia muscular miotónica de Steinert	2022	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Amniocentesis	Secuenciación
Enfermedad Charcot-Marie-Tooth	2022	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
Enfermedad de Huntington	2022	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
Fibrosis Quística. FQ	2020	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
Fibrosis Quística. FQ	2023	Malformación Fetal. Progenitores	Amniocentesis	Secuenciación
Hemofilia A	2014	Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
Hemofilia A	2016	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
Hemofilia A	2018	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Amniocentesis	Secuenciación
Hemofilia A	2023	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Amniocentesis	Secuenciación

Hemofilia A	2024	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
Heterotaxia ligada al cromosoma X tipo 1	2022	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
Hidrocefalia congenita AR	2021	TN Aumentada	Biopsia Transcervical	Exoma
Microcefalia primaria autosómica recesiva tipo 3 (MCPH3)	2020	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
Miocardopatía Dilatada	2019	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
Mucopolisidosis alfa/beta tipos II y III	2024	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
Mucopolisidosis tipo VII	2014	Hidrops Fetal	Amniocentesis	Secuenciación
Mucopolisidosis tipo VII	2014	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Secuenciación
Osteogénesis imperfecta (OI)	2009	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Secuenciación
Osteogénesis imperfecta (OI)	2021	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
Osteopetrosis Tipo 3	2023	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
Poliposis colónica Familiar	2015	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
Quiste Fosa posterior. Heterotopia y mutación Gen Filamina	2015	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
Raquitismo				
Hipofosfatémico Ligado al X	2023	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Secuenciación
S Peters-Plus	2024	Marcador Ecográfico Cromosomopatía	Amniocentesis	Exoma
S Peters-Plus	2024	Marcador Ecográfico Cromosomopatía	Amniocentesis	Exoma
S. Apert	2008	Malformación Fetal.	Biopsia Transcervical	Secuenciación
S. Apert	2019	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Secuenciación
S. Au Klim	2018	Marcador Ecográfico Cromosomopatía	Amniocentesis	Exoma
S. Bardet-Biedl (BBS)	2010	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Secuenciación
S. Bardet-Biedl (BBS)	2018	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
S. Bardet-Biedl (BBS)	2023	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
S. BOR	2016	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Secuenciación
S. Cantú	2020	TN Aumentada	Biopsia Transcervical	Exoma
S. CHARGE	2021	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
S. Confin-Siris	2023	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
S. Costilla Corta Polidactilia	2022	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma

S. Cromosoma X frágil	2018	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transabdominal	Secuenciación
S. Cromosoma X frágil	2018	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
S. Cromosoma X frágil	2021	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Amniocentesis	Secuenciación
S. Depleción del ADN mitocondrial tipo 4A (Alpers) y tipo 4B	2018	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Amniocentesis	Secuenciación
S. Depleción del ADN mitocondrial tipo 4A (Alpers) y tipo 4B	2018	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transabdominal	Secuenciación
S. Epidermólisis Ampollosa	2017	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación
S. insensibilidad a los andrógenos	2018	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Amniocentesis	Secuenciación
S. Linfedema-ditiquiasis	2020	TN Aumentada	Biopsia Transcervical	Exoma
S. Neu-Laxova 2	2021	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
S. Noonan	2017	TN Aumentada	Biopsia Transcervical	Secuenciación
S. Noonan	2018	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Secuenciación
S. Noonan	2019	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
S. Noonan	2019	TN Aumentada	Biopsia Transcervical	Exoma
S. Noonan	2020	TN Aumentada	Amniocentesis	Exoma
S. Noonan	2023	TN Aumentada	Biopsia Transcervical	Exoma
S. Noonan	2024	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
S. Rett	2021	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
S. Rothmund-Thomson	2024	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
S. Stickler	2020	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Secuenciación
S. Stickler	2020	Marcador Ecográfico Cromosomopatía	Amniocentesis	Secuenciación
S. Aarskog-Scott (Displasia Facio-digito- genital)	2022	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Exoma
S. Nail-Patella (S. Uña- Rótula)	2015	Malformación Fetal.	Amniocentesis	Secuenciación

S. Nail-Patella (S. Uña-Rótula)	2016	Progenitores Portadores Enfermedad Genética	Biopsia Transcervical	Secuenciación