

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Comentario Asociado

### ¿Es útil la prueba de ADN fetal libre de células para el diagnóstico de síndrome de Down?

García Santiago FA

*Unidad de Citogenética, INGEMM. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Investigador asociado CIBERER, grupo 7153. Investigador asociado IDIPAZ. Investigador asociado del departamento de Biociencias, Universidad Autónoma de Madrid (España).*

Correspondencia: Fe Amalia García Santiago, [feamalia.garcia@salud.madrid.org](mailto:feamalia.garcia@salud.madrid.org)

---

Fecha de recepción: 10 de septiembre de 2015 • Fecha de aceptación: 16 de septiembre de 2015

Fecha de publicación del artículo: 23 de septiembre de 2015

---

Evid Pediatr. 2015;11:66.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

García Santiago FA. ¿Es útil la prueba de ADN fetal libre de células para el diagnóstico de síndrome de Down? Evid Pediatr. 2015;11:66.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

---

Este artículo está disponible en: [artículo está disponible en: http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2015;11:66](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2015;11:66)

©2005-15 • ISSN: 1885-7388

# ¿Es útil la prueba de ADN fetal libre de células para el diagnóstico de síndrome de Down?

García Santiago FA

Unidad de Citogenética, INGEMM. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Investigador asociado CIBERER, grupo 7153. Investigador asociado IDIPAZ. Investigador asociado del departamento de Biociencias, Universidad Autónoma de Madrid (España).

Correspondencia: Fe Amalia García Santiago, feamalia.garcia@salud.madrid.org

Desde finales de los años sesenta, a las gestantes que se consideraban de alto riesgo para tener un hijo con una cromosomopatía se les ofrece una amniocentesis o biopsia corial para confirmar el diagnóstico. Ambas son técnicas invasivas, con un riesgo de pérdida fetal de 1 en 200-400, aunque cada vez se estima menor este riesgo<sup>1</sup>. Durante décadas, investigadores y médicos han buscado el desarrollo de un método no invasivo para el diagnóstico prenatal, pudiendo en estos casos evitarse las técnicas invasivas.

Con la detección del ADN fetal circulante en plasma materno (cfDNA) en 1997<sup>2</sup> se pudo comenzar el análisis de secuencias fetales que no posee la madre en la detección de sexo fetal, estudios de Rh y alteraciones genéticas transmitidas por el padre. Además, este cfDNA desaparece media hora después del parto, por lo que se puede realizar este estudio en cada gestación. Sin embargo, el 95% de los síndromes de Down son de origen materno, por lo que habría que desarrollar otro tipo de ensayos que los anteriores para su detección.

Por todo esto, para el desarrollo de un test no invasivo prenatal (NIPT) se pensó en la técnica de secuenciación masiva, por su alta especificidad y sensibilidad. En el año 2008 Fan et al. publicaron un artículo revolucionario describiendo por primera vez un método cuantitativo para la detección de aneuploidías en cfDNA, sin separarlo del ADN materno ni enriquecerlo. Actualmente el grupo en EE. UU. de Ariosa Diagnostics, Inc., en California, propuso un estudio multicéntrico prospectivo en 35 hospitales universitarios de seis países. Es la primera vez que se presenta un estudio de estas características, en el que se ofrece a toda la población de gestantes mayores de 18 años, sin distinción, siendo excluidas las gestaciones gemelares y aquellas en las que no se han obtenido datos completos de riesgo combinado, técnica invasiva en el caso en que sea necesario y exploración al nacimiento del recién nacido o Anatomía Patológica en el caso de aborto, ya que los anteriores estudios publicados estaban sujetos a mujeres de alto riesgo<sup>3,4</sup>. Siguen siendo un problema para esta técnica las concentraciones inferiores al 4% de cfDNA, muy relacionadas con el peso materno y bajas concentraciones de *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPPA).

Cabe destacar en este estudio la falta de falsos negativos para trisomía 21 y la aparición de ocho falsos positivos (11 994 análisis a mujeres con bajo riesgo y edad inferior a 35 años) con un valor predictivo positivo del 76% para estas mujeres,

y un valor predictivo negativo del 100%. En el caso de la detección de la trisomía 18, sí que se observó un falso negativo, aunque no se especifica si se debió a la no detección de un mosaico o al fallo de la técnica. No se observaron falsos negativos en la trisomía 13.

La aparición de falsos positivos apoya la consideración de esta técnica como test de cribado, no como prueba diagnóstica en la que la realización de una técnica invasiva sigue siendo nuestra única herramienta. No obstante, no se puede poner en duda su mayor potencial como tal frente al test de riesgo combinado que se está realizando en este momento en nuestro Sistema Público de Salud. El alto coste actual limita su aplicación inmediata, aunque los costes están bajando de una forma considerable. Aunque actualmente se está trabajando para la detección de otras alteraciones cromosómicas<sup>5</sup>, siempre hay que tener claro las limitaciones de la técnica en la detección de estas aneuploidías, por lo que, ante la aparición de marcadores ecográficos en el primer trimestre que sugieran cualquier tipo de alteración genética que no corresponda con estos síndromes o si estos han sido descartados, el estudio del genoma completo mediante una técnica invasiva debe estar indicado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Swanson A, Sehnert AJ, Bhatt S. Non-invasive prenatal testing: technologies, clinical assays and implementation strategies for women's healthcare practitioners. *Curr Genet Med Rep.* 2013;1:113-21.
2. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350:485-7.
3. Sparks AB, Wang ET, Struble CA, Barret W, Stokowski R, McBride C, et al. Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy. *Prenat Diagn.* 2012;32:3-9.
4. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med.* 2014; 370: 799-808.
5. Syngelaki A, Pergament E, Homfray T, Alokkekar R, Nicolaidis KH. Replacing the combined test by cell-free DNA testing in screening for trisomies 21, 18 and 13: impact on the diagnosis of other chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther.* 2014; 35:174-84.