

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La prueba de ADN fetal libre de células, alternativa para el diagnóstico prenatal no invasivo del síndrome de Down

Aizpura Galdeano P¹, Orejón de Luna G²

¹CS Ondarreta. San Sebastián. Guipúzcoa (España).

²CS General Ricardos. Madrid (España).

Correspondencia: Pilar Aizpurua Galdeano, 19353pag@gmail.com

Palabras clave en inglés: Down syndrome; prenatal diagnosis; DNA: analysis.

Palabras clave en español: Síndrome de Down; diagnóstico prenatal; ADN: análisis.

Fecha de recepción: 9 de septiembre de 2015 • **Fecha de aceptación:** 15 de septiembre de 2015

Fecha de publicación del artículo: 23 de septiembre de 2015

Evid. Pediatr. 2015;11:57.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Aizpura Galdeano P, Orejón de Luna G. La prueba de ADN fetal libre de células, alternativa para el diagnóstico prenatal no invasivo del síndrome de Down. Evid Pediatr. 2015;11:48.

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;11:57](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2015;11:57).

©2005-15 • ISSN: 1885-7388

La prueba de ADN fetal libre de células, alternativa para el diagnóstico prenatal no invasivo del síndrome de Down

Aizpura Galdeano P¹, Orejón de Luna G²

¹CS Ondarreta. San Sebastián. Guipúzcoa (España).

²CS General Ricardos. Madrid (España).

Correspondencia: Pilar Aizpura Galdeano, 19353pag@gmail.com

Artículo original: Norton ME, Jacobsson B., Swamy G, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med.* 2015;372:1589-97.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la técnica de ADN fetal libre de células para el cribado prenatal de la trisomía 21 tiene una mayor sensibilidad, una menor proporción de falsos positivos y un mayor valor predictivo positivo que el cribado estándar.

Comentario de los revisores: la prueba de ADN fetal libre de células supone una mejora para el diagnóstico no invasivo del síndrome de Down y, en menor medida de las trisomías 13 y 18, aunque se sigue recomendando la amniocentesis para confirmar un resultado positivo. Las dudas sobre el coste-efectividad de la implementación en la población de bajo riesgo limitan su aplicación en la población general.

Palabras clave: síndrome de Down; diagnóstico prenatal; ADN: análisis.

Cell-free fetal DNA, alternative for the noninvasive prenatal diagnosis of Down syndrome

Abstract

Authors' conclusions: the technique of fetal DNA for prenatal screening for trisomy 21 has a higher sensitivity, a smaller proportion of false positive and positive predictive value greater than the standard screening.

Reviewers' commentary: cell-free DNA test improves the non-invasive diagnosis of Down syndrome and, to a lesser extent of trisomies 13 and 18, although amniocentesis is still recommended to confirm a positive result. Doubts about the cost-effectiveness of the test in the low-risk obstetric population limit its use in the general population.

Key words: Down syndrome; prenatal diagnosis; DNA: analysis.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: probar que la técnica de ADN fetal libre de células (ADNflic) es superior al cribado estándar del primer trimestre de gestación (pliegue nucal por ecografía y marcadores bioquímicos) para valorar el riesgo de trisomía 21. Como objetivo secundario, se valoró también su validez para valorar el riesgo de trisomía 18 y 13.

Diseño: estudio prospectivo, ciego y multicéntrico.

Emplazamiento: cinco hospitales universitarios de seis países.

Población de estudio: desde marzo de 2012 a abril de 2013 se reclutaron mujeres de edad igual o superior a 18 años, embarazadas con feto único y edad gestacional de entre 10 y 14,3 semanas. Se excluyeron mujeres con alteraciones cromosómicas conocidas o cáncer, o si el embarazo fue por donación de óvulos.

Prueba diagnóstica: se realizó el análisis del ADNflic en una muestra de sangre periférica recogida en tubos BCT para ADN libre de células a todas las pacientes. Todas las muestras se analizaron en un laboratorio central, estimando el riesgo de cromosomopatía usando un algoritmo con puntos de

corte estandarizados, que incluían contaje de cromosomas con ADNflc, fracción fetal ADNflc y el riesgo basal de trisomía por la edad gestacional. Tanto los investigadores como las participantes desconocían el resultado del análisis. Por otro lado, y para comparar los resultados anteriores, se realizó el cribado estándar: determinación de proteína A en plasma, gonadotropina coriónica humana total o su fracción beta y ecografía para valorar la translucencia nual.

Medición del resultado: la variable principal fue el área bajo la curva ROC (ABC) para el cribado de trisomía 21 con la técnica de ADNflc frente al cribado estándar en las mujeres con ambos resultados completos. Las variables secundarias fueron la comparación de ambas técnicas para la valoración del riesgo de trisomías 18 y 13. El diagnóstico de trisomía en el recién nacido se determinó a partir de la exploración física del recién nacido en la historia clínica y de las pruebas genéticas realizadas. En caso de aborto o muerte fetal, solo se incluyeron las mujeres que tenían estudio genético completo y siempre que fue posible se realizó el estudio de embriones y fetos.

Resultados principales: de las 18 955 mujeres reclutadas, se incluyeron en el estudio los resultados de 15 841. La media de edad gestacional al realizar la técnica fue de 12,5 semanas. El ABC para trisomía 21 fue de 0,999 para la técnica ADNflc y de 0,958 para cribado estándar ($p=0,001$), detectándose la trisomía 21 en el 100% de los casos (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: de 90,7 a 100) y el 78,9% de los casos (IC 95: de 62,7 a 90,4) respectivamente. Con la técnica de ADNflc, los falsos positivos fueron el 0,06% (IC 95: de 0,03 a 0,11) y en el cribado estándar el 5,4% (IC 95: de 5,1 a 5,8) ($p<0,001$), y el valor predictivo positivo (VPP) fue del 80,9% (IC 95: de 66,7 a 90,9) y del 3,4% (IC 95: de 2,3 a 4,8) ($p<0,001$) respectivamente. Un 3% de las participantes se excluyeron del análisis principal porque la prueba ADNflc no proporcionó ningún resultado. En este grupo, la prevalencia de aneuploidia fue superior a la cohorte general (del 2,7% frente al 0,4% [$p<0,001$]).

Conclusión: la técnica de ADN fetal para el cribado prenatal de la trisomía 21 tiene mayor sensibilidad, menor proporción de falsos positivos y mayor valor predictivo positivo que el cribado estándar.

Conflicto de intereses: la empresa que comercializa la prueba (Ariosa Diagnostics) participó en la realización de la misma, en el análisis y en la financiación del estudio.

Fuente de financiación: Ariosa Diagnostics y Perinatal Quality Foundation.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: las guías actuales recomiendan el cribado no invasivo de la trisomía 21 y otras aneuploidias durante el primer trimestre del embarazo y, si el cribado es positivo, se propone una amniocentesis. Con el cribado estándar se detectan el 60-96% de los casos, con un 5% de falsos positivos¹, por lo que en los últimos años se investiga en nuevos métodos más exactos basados en el estudio del ADNflc.

Validez o rigor científico: es un estudio prospectivo y multicéntrico. No se especifica cómo se reclutaron las embarazadas y llama la atención la frecuencia de trisomía 21, superior a la esperada en esta muestra. La prueba en estudio se realizó de forma ciega. Un 3% de las muestras se excluyeron del análisis por no obtener ningún resultado en la prueba. Esto debe tenerse en cuenta al valorar su fiabilidad y puede limitar la reproductibilidad de la prueba, ya que hubo más aneuploidias en este grupo. Otro posible sesgo se relaciona con la empresa comercializadora de la prueba, que participó tanto en el diseño del estudio como en la realización de la prueba, análisis y elaboración del artículo².

Importancia clínica: la prueba de ADNflc presentó una validez superior a la prueba de cribado convencional para la detección de trisomía 21 (coeficiente de probabilidad positivo [CP+]: 1755 [IC 95: de 914 a 3374] y coeficiente de probabilidad negativo [CP-] 0 [IC 95: de 0 a 0]). Si la probabilidad de un embarazo con trisomía 21 es del 0,14%³, la probabilidad de tener un feto afecto con la prueba positiva sería del 71% (IC 95: de 57 a 82) y sería del 0% (IC 95: de 0 a 0) si fuera negativa*. Así, si el test es negativo podemos descartar que el feto padezca una trisomía 21, pero si es positivo precisaría confirmarlo con una amniocentesis.

Un metanálisis⁴ de 2015 concluía que el ADNflc es superior a cualquier otra técnica actual para el diagnóstico de la trisomía 21 aunque se comporta peor para el diagnóstico de las trisomías 13 y 18. En cuanto a los estudios de costes/efectividad, una revisión⁵ publicada en 2014 no fue concluyente, ya que, de los cuatro estudios incluidos, la prueba resultaba coste efectiva solo en uno.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la prueba de ADNflc supone una mejora para el diagnóstico no invasivo de la trisomía 21 y, en menor medida, de las trisomías 13 y 18, aunque se sigue recomendando la amniocentesis para confirmar un resultado positivo. Las dudas sobre el coste-efectividad de la implementación en la población de bajo riesgo limitan su aplicación en la población general.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existen.

* Datos calculados por las autoras a partir de los datos originales.

BIBLIOGRAFÍA

1. BlueCross BlueShield Association. Sequencing-based tests to determine fetal Down syndrome from maternal plasma DNA. Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ. 2013;27:1-6.
2. Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, Busuioc OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:MR000033.
3. Datos estadísticos. En: Down21.org [en línea] [consultado el 15/09/2015]. Disponible en: http://www.down21.org/web_n/index.php?option=com_content&view=category&id=140:datos-estadisticos&Itemid=1057&layout=default
4. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45:249-66.
5. Non-invasive prenatal testing: a review of the cost effectiveness and guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274056/>