



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

**MEMORIA DEL TRABAJO FIN DE GRADO
DIAGNÓSTICO GENÉTICO NO INVASIVO EN LAS PRUEBAS DE DETECCIÓN PRECOZ DE
ENFERMEDADES GENÉTICAS DESDE LA SANGRE MATERNA**

Presentado por: Marta Hermosín Peña

Tutelado por: Juan José Tellería Orriols



Universidad de Valladolid

INDICE.

1. Introducción.....	pág. 3
2. Anomalías congénitas.....	pag 4
3. Técnicas. Diferencias.....	pág. 5
4. Diagnóstico prenatal no invasivo.....	pág. 11
5. Nuevas pruebas. Evolución.....	pág. 13
6. Objetivos de futuro.....	pág. 14
7. Consideraciones bioéticas y de responsabilidad.....	pág. 15
8. Discusión.....	pág. 16
9. Conclusión.....	pág. 16
10. Bibliografía.....	pág. 17



1. Introducción

En el presente trabajo vamos a revisar las diferentes estrategias disponibles para el diagnóstico prenatal no invasivo y las enfermedades genéticas que se pueden detectar de forma precoz a partir de la sangre materna. Es importante tener en cuenta la perspectiva a medio y largo plazo de estas técnicas, así como la sensibilidad y eficacia de las mismas. Por todo ello, revisaremos las diferentes técnicas y enfermedades detectables y podremos con ello valorar qué fiabilidad aportan según cada caso y su evolución. (1)

Debemos ante todo tener en cuenta que hay técnicas invasivas y no invasivas, y a pesar de que el presente trabajo haremos una revisión de las no invasivas, es importante diferenciarlas para saber la correcta indicación de las no invasivas en este caso en sangre materna, como veremos a lo largo del presente trabajo.

Es importante saber las pruebas no invasivas y cómo evolucionan en el ámbito clínico. Es necesario tener en cuenta no sólo la eficiencia de la técnica en sí, sino también qué tipo de aneuploidias y sobre todo de mosaicismos detecta y con qué efectividad.

2. Riesgos de anomalías fetales en el embarazo.

- Anomalía congénita severa 1/50 (2%).
- Enfermedad monogénica 1/100 (la mitad de anomalías congénitas severas).
- Anomalía cromosómica severa 1/200. La mayoría deleciones y duplicaciones.
- Abortos espontáneos en el primer trimestre 1/8 (a partir de la semana 10, por lo que los anteriores no se consideran abortos, pues no han entrado en el periodo fetal).
- Mortinato (niños que nacen muertos) 1/125.
- Muerte perinatal 1/150.

3. Mortalidad pre y perinatal por anomalías cromosómicas.

El 60% de los embriones con anomalías cromosómicas mueren en el primer trimestre. Los nacidos muertos o que mueren en el periodo perinatal son el 6-7%, que a su vez se subdivide según su etiología en:

- Cromosomas sexuales: 1%.
- Trisomías autosómicas: 3%.
- Otras: 3%.



4. Tipos de anomalías congénitas. Enfermedades genéticas. Criterios para el diagnóstico.

Lo primero es aclarar la diferencia entre una enfermedad genética y congénita. Para que una enfermedad sea genética debe cumplir una serie de requisitos:

1. Poder demostrar anomalía en el feto y /o en tejidos fetales.
2. La enfermedad se pueda asociar con alguna anomalía de tipo:
 - Estructural.
 - Cromosómica.
 - Molecular
 - Bioquímica
3. Tecnología disponible para el diagnóstico: *por ejemplo un 20% de lo que antes eran retrasos mentales no filiados han pasado ahora a tener como causa una alteración telomérica.*
4. Técnicas con alto grado de sensibilidad y especificidad, esto diferencia un diagnóstico de un screening.

5. Técnicas de análisis genético para el diagnóstico prenatal.

- a. Citogenéticas
- b. Bioquímicas
- c. Moleculares, DNA. Este podrá ser directo o indirecto.

Los estudios se hacen con diferentes métodos:

- **Extracción de vellosidad corial (CVS).**
- **Amniocentesis** (es la más utilizada).
- **Obtención percutánea de sangre de cordón** (circunstancias muy particulares; ej: mosaico).
- **Fetoscopia:** para hacer biopsia de tejido fetal.
- **Ultrasonidos.**
- Otras técnicas (no son exactamente diagnósticas):
 - Cribado en suero materno (primer o segundo trimestre). No tienen la especificidad ni sensibilidad como para considerarse prueba diagnóstica. Ofrece y pretende identificar el mayor número de casos posibles con el menor esfuerzo posible. Tenemos que tener en cuenta el elevado porcentaje de altos positivos y negativos que podemos encontrarlos. Un ejemplo son las pruebas del talón en el RN.
 - DNA fetal en sangre materna.
 - Diagnóstico preimplantacional (DGP).



Antes de todo es importante definir las anomalías congénitas a las que nos referimos.

1. Numéricas: pérdida o ganancia de cromosomas.

- a. Poliploidías: afecta a varios cromosomas
- b. Aneuploidías: afecta a un solo Cromosoma:
- c. Monosomías
- d. Trisomías

2. Estructurales: cambios en la estructura de uno o varios cromosomas.

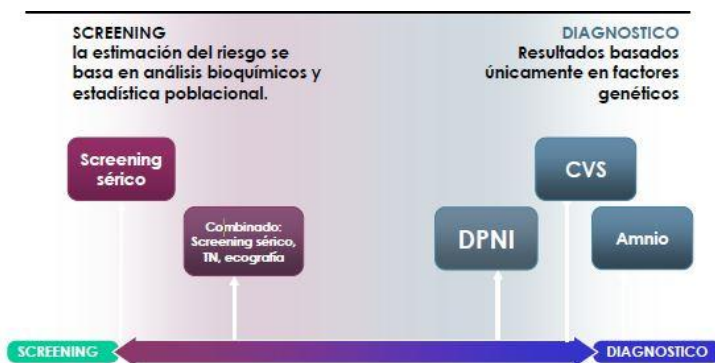
El 60% de los embriones con anomalías cromosómicas mueren en el primer trimestre. Los nacidos muertos o que mueren en el periodo perinatal son el 6-7%, que a su vez se subdivide según su etiología en:

- Cromosomas sexuales: 1%.
- Trisomías autosómicas: 3%.
- Otras: 3%.

Se debe tener en cuenta ante todo la diferencia en términos de indicaciones de técnicas invasivas y no invasivas.

6. técnicas invasivas y no invasivas.

- Técnica de Screening: se estima el riesgo basándonos en los datos bioquímicos de un análisis sanguíneo, en la edad materna y en la translucencia nuchal. Todo ello en base a una estadística poblacional. Por ello no se considera un diagnóstico, ya que tiene una baja sensibilidad. Como ventaja es sencillo de realizar, no presenta riesgo y es económico.
- Métodos de Diagnóstico: sus resultados se basan en factores genéticos.



2. Prof. Telleria .Genética. 2019

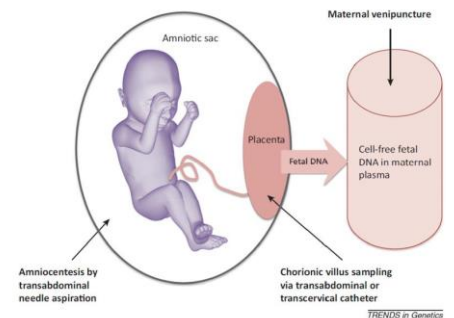
a. técnicas invasivas.

La CVS y la amniocentesis permiten hacer el cariotipo, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%.

Son métodos de diagnóstico con una respuesta prácticamente definitiva al 100%, pero ello implica un riesgo de aborto cercano al 1%.

2. Prof. Telleria .Genética. 2019

Trimestre - Test	Sensibilidad	Especificidad
1º – CVS	99.25% ¹	98.65% ¹
2º - Amniocentesis	99.4% ²	99.5% ²



A esto hay que añadir el elevado número de falsos positivos (1/15) del triple screening que conlleva a realizar esta prueba de forma innecesaria en muchas ocasiones.

Indicaciones para el diagnóstico prenatal invasivo.

- Edad materna > 35 años, en desuso pues entra dentro del test de cribado prenatal.
- Hijo anterior con anomalía cromosómica (aunque los padres no sean portadores, pues todas las mutaciones de novo tienen un riesgo por encima del basal de recurrir en la familia, "mosaicismo germinal")
- Progenitor con anomalía cromosómica.
- Historia familiar de anomalía cromosómica.
- Enfermedad ligada al X.
- Enfermedad metabólica.
- Test de cribado prenatal positivo.
- Anomalía fetal sospechada por ultrasonografía.

b. técnicas no invasivas.

Screening no invasivo en el primer trimestre.

Dentro de las técnicas no invasivas de diagnóstico será el que mayor ventaja supone, teniendo en cuenta que se trata de un cribado y no un diagnóstico como tal (sensibilidad del 70-90%) y una tasa de falsos positivos del 5%. Se realiza entre la semana 10 y la 14. Se basa en la determinación de la edad materna + BHCG + PAPP-A + SN (sonografía nugal)

Se realiza a partir de una extracción de sangre periférica, donde se tasa la BHCG y la PAPP-A. A través de la ecografía, mediante ultrasonidos se mide la sonolusencia nucal (SN) y todo ello, junto a la edad materna, nos da un riesgo.

De cada 15 amniocentesis realizadas, sólo una es positiva, por lo que se realizan muchas amniocentesis innecesarias a pesar de que sigue siendo un buen método.

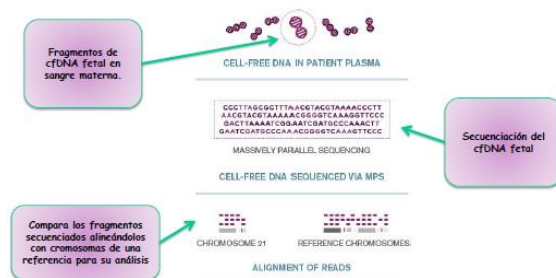
Patrón de detección de aneuploidias autosómicas en el primer trimestre

El fundamento por el que esta técnica de cribado no invasiva es tan sensible, a pesar de no poder considerarse un diagnóstico es debido a que se ha observado en ciertas aneuploidias una alteración de los valores de GCH, PAPP-A y ecográficos:

- Se produce un aumento de la subunidad beta de gonadotropina coriónica (GCH) en la trisomía 21, y sin embargo una disminución en las trisomías 13 y 18.
- Se da una disminución de la PAPP-A en todas ellas.
- Ecográficamente, se ve un aumento de la Translucencia nucal en todas las aneuploidias autosómicas. En caso positivo, se plantearía a la gestante realizar una amniocentesis. En caso de que la amniocentesis sea negativa para trisomía, no habrá riesgos para esta aneuploidia, sin embargo existen enfermedades severas no cromosómicas, como es el síndrome de Noonan, que cursan con esta alteración.

7. Técnicas no invasivas de diagnóstico prenatal

A través de una prueba de venopunción en la sangre materna, se extrae DNA fetal. Como veremos a lo largo de la presente revisión, aun no puede considerarse una técnica diagnóstica como tal, pero está muy cerca.



2. Prof.Telleria .Genética. 2019

Cabe destacar que en la sangre materna hay dos fuentes de DNA fetal:

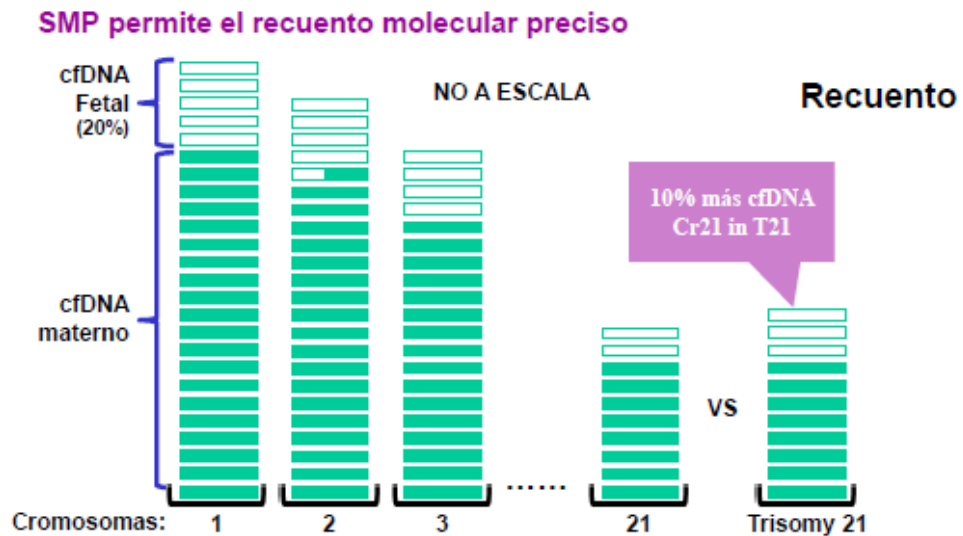
- **Células fetales:** en la sangre materna hay 1 célula fetal por cada 10^9 células propias, por eso es necesaria la utilización de aislamiento por procedimientos mecánicos y/o bioquímicos.
- **DNA libre en suero (cfDNA):** el 2-20% del cfDNA en sangre materna es fetal, el resto es materno.

El cfDNA fetal es un valor de confianza durante el embarazo porque:

- Se libera por apoptosis a través de células del citotrofoblasto de la placenta.

- Se encuentra en el torrente sanguíneo como DNA muy fragmentado: 150-200 pb. (La media son 170 porque se cortan entre nucleosoma y nucleosoma).
- Se detecta tras 7 semanas de gestación.
- Es indetectable unas horas después del parto, por lo que asegura con esta vida media corta que se trata de esa gestación y no otro previo.

Secuenciación Masiva En Paralelo (Mps) Del DNA usando CfDNA



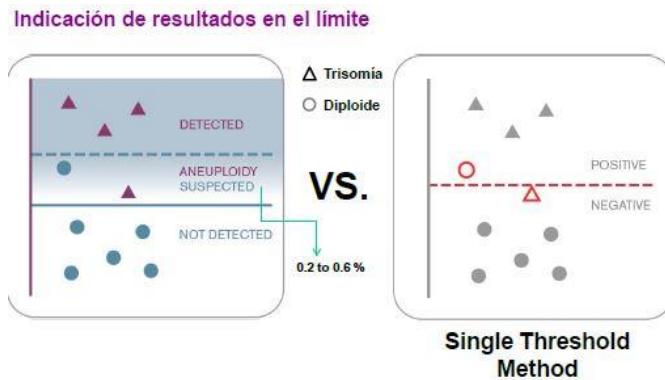
Prof.Telleria .Genética. 2019

La técnica consiste en amplificar mediante PCR todo el DNA, tanto el materno como el fetal e identificarlos, haciendo 22.8 millones de lecturas de esos fragmentos de 150-200 pb.

Una vez leídos, se identifican por comparación, y así sabiendo qué trozo de cromosoma es cada uno, se asigna a cada secuencia. La clave está en que ambas deben tener la misma cantidad de cada fragmento, y por ello, si hay una trisomía o monosomía, se verá descompensado el cromosoma al compararlo, y así se evidencia el exceso o defecto de material genético.

Se ha estimado un 10% como valor a partir del cual si es superior, se estipula que el feto presenta una trisomía y otras alteraciones que cursen con aumento de dosis.

En dicha técnica, para analizar los datos debemos dejar una región que consideramos normal, otra de detección y otra bis donde se solapen, para reducir el riesgo de falso positivo, ya que al sólo haber un punto de corte, hay un mayor riesgo. Hay una zona gris de seguridad, en la que se detecta tanto cuando tienen trisomías como diploidías y habrá menos 1% del estudio en esta zona central.



Prof. Telleria .Genética. 2019

Sobre esta técnica cabría señalar los siguientes aspectos:

- Presenta una buena sensibilidad, pero no como la ya comentada extracción de vellosidades coriales.
- Como ventaja, aporta cobertura para todo el genoma, con una tasa de error menor al 1%.
- Nos permite un preciso recuento molecular, asignándose cada fragmento obtenido con su cromosoma. Hay que señalar que si observamos en el DNA del Cromosoma 21 una desviación del 10% o superior respecto al obtenido en los otros, muy posiblemente estemos ante una trisomía del cromosoma 21.
- Se usa un doble límite con valores que nos hace sospechar de una posible aneuploidia, ya que aun siendo técnicas precisas, existe como ya hemos comentado, tanto falsos positivos como negativos.
- Por todo ello, el diagnóstico prenatal no invasivo:
 - Es un importante avance en la identificación de embarazos de alto riesgo, sobre todo en los casos de trisomía 21, sobre todo en el primer trimestre es más sensible que el screening y podrá sustituirlo en un futuro.
 - Es una técnica con la que se puede y más adelante se podrá reducir significativamente el número de procedimientos invasivos.
 - Aun no tiene valor diagnóstico definitivo.

8. El diagnóstico prenatal no invasivo (NIPD : Non Invasive Prenatal Diagnosis)

Las aneuploidías son el trastorno congénito más frecuente, pudiendo afectar a cualquier cromosoma. En este aspecto es importante señalar que la mayoría de las aneuploidias son inviábiles y mueren antes de nacer o tras el nacimiento.

Su origen más frecuente es la no disyunción durante la división celular. En el caso de la ya comentada trisomía 21 (síndrome de Down) se ha comprobado que esta disyunción es de origen materno, produciéndose en la división meiótica y teniendo como otro factor condicionante la



edad materna, pues la acumulación de errores cromosómicos que afectan a la división meiótica está directamente relacionada con la edad de la madre.

En este sentido, ya hemos hablado sobre el screening o cribado neonatal, donde se detectan las anomalías congénitas del feto y ayuda, sin tratarse de una prueba diagnóstica a decidir a la madre sobre la posibilidad de realizar otra técnica más certera o no. Esta técnica de cribado identifica una sub-población de individuos con una mayor probabilidad de padecer una patología.

El diagnóstico prenatal no invasivo (NIPD : Non Invasive Prenatal Diagnosis) o NIPT non-invasive prenatal testing, fue un término que se acuñó en 2011 tras el estudio de las características genéticas del feto , sin tener acceso directo al útero, y por tanto, sin el riesgo de una posible pérdida del embarazo.

A fecha de hoy, el NIPD incluye como ya hemos detallado anteriormente, un análisis del ADN fetal intracelular o en forma libre en la sangre materna. Este test es viable a partir de las 10 semanas de gestación, que es cuando se puede detectar de forma más precisa mediante el aislamiento del DNA fetal en la sangre materna. Este test comenzó para la detección de la trisomía en el cromosoma 21 y ya se ha ampliado para otras aneuploidias, deleciones, además por supuesto del sexo del feto y Rh, aunque aún quedan muchas alteraciones cromosómicas por detectar, siendo uno de los objetivos iniciales, minimizar el número de técnicas no invasivas.

El origen del ADN fetal presente en el plasma materno proviene de la placenta, ya que se trata de ADN que procede de la apoptosis de los trofoblastos y de forma minoritaria de las células hematopoyéticas. Por ello encontraremos ADN fetal junto con ADN libre de origen materno.

Por medio de técnicas de fecundación asistida se ha comprobado que la edad gestacional más temprana para detectar ADN fetal presente en la sangre materna es el día 18 de la transferencia embrionaria.

A partir del día 18, estará en un porcentaje máximo del 3-6% o 5-15%. Se ha comprobado que tras el parto, desaparece en sangre materna, teniendo como ya se ha dicho anteriormente, una vida media corta, en algunos casos tras 20 minutos del parto ya no se han encontrado restos de DNafetal.(3)

En esta línea de investigación, (4) y teniendo en cuenta todos los factores ya comentados, es imprescindible destacar que el descubrimiento de ADN fetal libre de células de la placenta, presentes en plasma materno, ha supuesto un antes y un después en la detección de malformaciones congénitas neonatales de forma no invasiva y en esta línea de investigación, hay un rápido desarrollo de las mismas.



Para ello, ha sido fundamental el avance en la secuenciación paralela masiva, pues ha permitido que el análisis del ADN fetal libre de células circulantes se realice con una cada vez mayor sensibilidad y precisión.

Por lo tanto, se espera que estas pruebas prenatales no invasivas, basadas en el ADN plasmático cobren cada vez un mayor papel para un buen y precoz asesoramiento genético, y conocimiento precoz de las aneuploidias prenatales, así como aquellas condiciones maternas específicas necesarias y que puedan afectar en la realización de dichas pruebas.

Estas pruebas basadas en el ADN fetal para la detección de aneuploidias autosómicas comunes es más sensible y fiable que el screening prenatal, sobre todo en la trisomía 21, pero aún son métodos menos fiables en las microdeleciones, por ello se debe tener en cuenta los factores de riesgo maternos, y aquellas condiciones que afecten a la fiabilidad de la NIPT.

Entre los posibles condicionantes maternos específicos están la edad gestacional, la obesidad, las enfermedades autoinmunes en fase activa, las neoplasias y algo muy importante, y que genera un error a tener en cuenta son los mosaicismos, incluso en la Trisomía 21.(5)

9. Fiabilidad de las pruebas

Estas pruebas de cribado prenatal no invasivo a partir de DNA fetal de células libres que detecta aneuploidias comunes y alguna microdelección, implican el riesgo de dar falsos positivos o negativos y es importante tenerlo en cuenta desde los propios laboratorios para informar a la madre sobre el resultado obtenido y la fiabilidad del mismo para el consejo genético posterior al resultado. A esto hay que añadir el hecho de que la fracción fetal es importante en la confiabilidad de los resultados.

Los microrrays cromosómicos son técnicas que aportan información más específica clínicamente que las pruebas estándar de cariotipo, y en un 1% puede dar una variante de resultado incierto (VUS).

Todo ello debe informarse por parte del laboratorio al médico y este al paciente, pues todos deben tener en cuenta a la hora de la información obtenida. La secuenciación de todo el genoma, y de los exones e intrones, es algo a tener en cuenta dada su complejidad clínica, y junto con los ya mencionados VUS, los posibles mosaicismos, hallazgos incidentales, la relación genotipo – fenotipo ya vista al inicio de dicha revisión, son todos condicionantes a tener en cuenta antes de incluir estas técnicas prenatales no invasivas en la clínica rutinaria.

El uso en aumento de la biotecnología, y en este caso de las pruebas de detección prenatal no invasivo, son muy importantes tanto a nivel de ginecología, pediatría y por supuesto en la genética. Se debe evaluar con mucho rigor y disciplina estas técnicas para valorar la validez clínica, la interpretación de los resultados para su posterior asesoramiento genético, y la repercusión familiar de las mismas.



Por todo ello, se ha llevado a cabo un acuerdo de las pautas interpretativas para estandarizar y así facilitar el diagnóstico prenatal y así fomentar el uso de estas técnicas y su implantación en la clínica diaria.

10. Nuevas pruebas genéticas en diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal con técnicas no invasivas tendrá un papel imprescindible de aquí a unos años, siendo ya una técnica fundamental en la práctica clínica de la ginecología para poder ir más allá en las técnicas de cribado en la detección de posibles malformaciones cromosómicas.

Van a permitir con una correcta planificación, valorar las posibles anomalías cromosómicas y de un solo gen. Cabe recordar, que la prueba estándar de cromosomas ha estado disponible desde la década de 1960 [6] y se recomendaba su uso cuando los hallazgos ecográficos lo requerían, aunque bien es cierto que estas técnicas son ahora más sofisticadas, con una mayor resolución y por tanto mayor sensibilidad.

La presencia de ADN fetal libre de células en la circulación materna se ha utilizado como base para el desarrollo de pruebas prenatales no invasivas [7].

El uso en nuevas técnicas como la secuenciación de próxima generación, con una alta sensibilidad va a permitir un correcto y más preciso asesoramiento genético no sólo prenatal, sino lo más interesantes es preconceptional, en casos donde haya un familiar afecto de alguna cromosopatía, no solo con herencia autosómica dominante o recesiva sino ligada al sexo o los temidos mosaicismos.

El hecho de poder determinar de forma prenatal y preconceptional un diagnóstico genético será determinante para tomar una decisión con tiempo suficiente, y lo más importante, permitirá a los padres tomar decisiones reproductivas en base a los posibles resultados fetales, el riesgo de recurrencia en función de la bioestadística y todo ello de forma pre implantacional.

Para poder determinar de forma prenatal un buen diagnóstico genético, es necesario una correcta fiabilidad de la técnica en cuestión, la cual aun no siendo una prueba diagnóstico como tal, permita aportar la información para un buen asesoramiento genético y por ende una correcta decisión sobre la futura reproducción. Los padres deben lo primero saber las diferentes alternativas invasivas (de diagnóstico) y no invasivas (cribado aunque cada vez más sensibles) que hay hoy en día. Y poder así escoger la opción mas apropiada para poder obtener un diagnóstico específico sin un riesgo para el feto.

Recordamos que entre las técnicas no invasivas actualmente encontramos:

1. Las pruebas genéticas previas a la implantación
2. Microarrays cromosómica
3. La detección prenatal no invasiva



4. La secuenciación de la próxima generación.

Los microarrays cromosómicos será la primera prueba de diagnóstico para poder evaluar las anomalías congénitas múltiples y retraso en el desarrollo, pues la mayoría de los métodos de secuenciación de próxima generación no detectan como ya hemos visto, variantes de número de copias (CNV). Será recomendado en el contexto de anomalías fetales ya que aporta información adicional sobre el cariotipo estándar de todos los pacientes que se someten a este procedimiento.

La secuenciación del exoma y la secuenciación del genoma completo requieren mucho tiempo (unos 6 meses) (8) el cual es clave en estos casos, y por ello no es tan útil ya que el tiempo de decisión es determinante. Se indica en casos prenatales seleccionados, pero requiere un asesoramiento significativo antes y después de la prueba. La secuenciación de genoma completo e incluso la secuenciación de cualquier gen o genes no detecta las variantes de números de copias.

Todas estas pruebas genéticas prenatales han evolucionado exponencialmente en los últimos diez años. La primera prueba de detección prenatal fue la alfafetoproteína sérica materna (MS-AFP), que en casos de estar aumentada, se relacionaba con defectos del tubo neural. La evolución en el conocimiento de los biomarcadores presentes en el suero materno ha favorecido el desarrollo en el cribado bioquímico de aneuploidías en nacidos vivos. De hecho, este cribado se realiza de forma rutinaria a todas las gestantes, independientemente de los factores de riesgo.

Otro hecho importante a destacar fue la finalización del Proyecto del Genoma Humano (9) que permitió poder aplicar la tecnología en la secuenciación de ADN para así poder interpretar y diferenciar el ADN fetoplacentario libre de células circulantes (cfDNA) en la circulación materna.

11. Objetivo de las técnicas de detección prenatal.

En los casos de la trisomía 21, para la detección del síndrome de Down, donde hay una incidencia de en torno a 1 /700 nacidos vivos, estas técnicas no invasivas se pueden realizar a mujeres de todas las edades tengan o no factores de riesgo.

A pesar de que el síndrome de Down es la trisomía cromosómica más conocida, algo muy interesante en estas técnicas no invasivas será el poder detectar otras aneuploidias menos conocidas, como son la trisomía 18 (síndrome de Edwards) y la trisomía 13 (síndrome de Patau), ya que suponen una limitación de vida muy severa en muchos casos para los nacidos vivos con estas afecciones.

Todas estas técnicas tienen como objetivo principal identificar embarazos de alto riesgo de cromosopatías, aportar tranquilidad a embarazos típicos, y poder aportar información necesaria con el tiempo suficiente para la planificación ya sea de un futuro embarazo como de la gestación actual en sí.



Será clave para poder planificar en ciertas enfermedades genéticas o anomalías fetales una posible intervención quirúrgica fetal o la decisión de la interrupción del embarazo en casos de expreso deseo de la gestante o aneuploidias que sean incompatibles con la vida. También será importante para preparar psicológicamente a la madre y entorno familiar, la planificación del parto que posiblemente sea una cesárea programada y también el plano económico que la familia deberá tener en cuenta.

Como hemos podido ver, existen varias técnicas para la detección genética prenatal y opciones de prueba disponibles. Hay que diferenciar las opciones de detección prenatal, donde se busca poder evaluar el riesgo fetal de las opciones de prueba, que se refieren a la evaluación que permite confirmar con un diagnóstico el perfil genético del feto.

En resumen, la detección prenatal y sobre todo el diagnóstico prenatal, necesitan enfocarlo en cada paciente. A fecha de hoy el screening prenatal mencionada al inicio de esta revisión, sigue siendo la mejor opción como cribado para gestantes de bajo riesgo.

El ADN libre de células será una opción en casos de gestantes que presenten un elevado riesgo de aneuploidía cromosómica fetal. La opción del cariotipo seguirá siendo recomendado cuando las pruebas de detección o bien si los hallazgos ecográficos sugieren una aneuploidía.

Los microarrays cromosómicos será la prueba diagnóstica indicada cuando haya hallazgos ecográficos fetales de anomalías detectados o bien incidentales.

La secuenciación completa cromosómica de los exones de forma prenatal (Prenatal WES) deberá considerarse en casos específicos, como son los hallazgos ecográficos complejos, niños afectados previamente y casos de consanguinidad.

En unos años se podrá hacer una evaluación prenatal adicional a través del ADNc, aquellas autosómicas dominantes, las relacionadas con la edad paterna y las WES a través de la extracción de la sangre materna en el caso de la terapia genética postnatal, se está investigando diferentes líneas de trabajo a través de la tecnología de repeticiones polindrómicas cortas agrupadas regularmente e intercaladas.(10).

12. Consideraciones a tener en cuenta con las pruebas no invasivas prenatales

Las pruebas prenatales no invasivas (NIPT) son importantes dentro del campo de las pruebas genéticas prenatales, sin embargo, estas pruebas aun no reciben fondos provinciales, y más aun con la situación sanitaria tan delicada que estamos viviendo este 2020, y a esto hay que sumarle el miedo de la población a cualquier infección nosocomial o técnicas sanguíneas invasiva por la situación hospitalaria de COVID, y esto hace tener que replantearse algunas consideraciones de responsabilidad médica sobre cuestiones como revelar la disponibilidad de NIPT para



determinados pacientes que cumplan los requisitos o factores de riesgo, y poder plantear así una discusión médico-paciente sobre el examen prenatal y diagnóstico.

Es importante aclarar las limitaciones de esta tecnología con respecto a su sensibilidad con respecto a las cromosopatías y la especificidad de algunas aneuploidias o mosaicismos precisión que puede detectar con respecto a las pruebas invasivas.

Este punto será de vital importancia para evitar generar una desinformación y un problema legal en el consentimiento informado, y la posible responsabilidad en caso de que el niño nazca con alguna alteración cromosómica no detectada o bien una pérdida del feto por recurrir a una técnica invasiva tras un falso positivo.

13. Discusión

El avance de las pruebas prenatales no invasivas (NIPT) y su introducción en el sector de la atención médica ha supuesto un gran desarrollo y un cambio sustancial, afectando el marco actual del tratamiento prenatal.

Este gran cambio se debe al desarrollo tecnológico en un campo no invasivo, y por tanto menos lesivo para la gestante y el feto, y actualmente su alta sensibilidad y por tanto podríamos decir elevada precisión en la detección del síndrome de Down y otras aneuploidías. Algo de vital importancia será también su precocidad en la gestación, pudiéndose emplear a la semana 10 de la gestación.

Si los avances en términos de la secuenciación de exones y microarrays cromosómicos avanzan a través de PCR, se podrá convertir en el estándar universal para el cribado genético prenatal en atención primaria, disponible para todas las gestantes.

A pesar de ello, tendrá unas limitaciones éticas en casos concretos de un mal uso para la selección del sexo del embrión, y preocupaciones legales para los médicos que ofrezcan esta alternativa diagnóstica en el estudio prenatal de la gestante.

En países como Canadá, el NIPT está actualmente disponible en el sector privado para mujeres embarazadas en alto riesgo y ya hay una financiación provincial donde las provincias participan en una evaluación tecnológica para valorar la posible financiación de fondos emergentes y si será clínicamente beneficioso y económicamente factible. El rendimiento de NIPT deberá tenerse en cuenta no sólo en mujeres de alto riesgo, sino en gestantes de bajo riesgo, a priori de tener un feto con una aneuploidia.



14. Conclusión

Las pruebas NIPT son un screening y no un diagnóstico como lo son las técnicas invasivas. Será en un futuro cercano el estándar de atención en la gestación, pero para ello es importante que las gestantes sepan con certeza qué NIPT puede evaluar y entender que aún no tiene la capacidad de considerarse una prueba de diagnóstico.

Esta correcta discusión/comunicación con la gestante sobre la limitación de la técnica es crucial para evitar falsos negativos o positivos que finalmente se traduzcan una injusta responsabilidad en casos que se descubra que existen discapacidades después del nacimiento.

Además, según NIPT continúa en desarrollo, sus limitaciones probablemente cambiarán y serán cada vez más importante para las mujeres de bajo riesgo con posibles fetos afectados, que de otra manera, no hubieran sido diagnosticadas con el screening neonatal por tratarse de una técnica menos precisa y con una mayor tasa de error.

En conclusión, el rápido desarrollo de NIPT utilizando ADN fetal libre de células en plasma materno podrá influir en la práctica clínica del diagnóstico prenatal en unos años. Se espera que esta tecnología haga que las pruebas prenatales sean más seguras e informativas en el futuro de modo que se puede diagnosticar de forma prenatal todas aquellas aneuploidias y no sólo la trisomía 21, y se pueda también ganar tiempo para las posibles planificaciones y decisiones posteriores al resultado.

Todo ello supondrá calidad de vida para la gestante y el entorno y esta detección precoz será indispensable en el abordaje de un embarazo planificado y segundas gestaciones de hermanos afectos, siendo un futuro apasionante y prometedor que ya empieza a poderse disfrutar.



15. BIBLIOGRAFIA

1. *Diplomado en Salud Pública. 2019 y la Perspectiva actual y futura de la prueba prenatal no invasiva.* Autora: ana romo.numero trabajo 048
2. Prof.Telleria .*Genética. 2019.*
3. *Revista Europea de Obstetricia y Ginecología y Biología Reproductiva European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 225 (2018) www.elsevier.com/locate/ejoqrb
4. *Diagnóstico prenatal no invasivo de aneuploidía fetal utilizando ADN fetal libre de células* Bárbara Renga, CLINILAB, Calle Manzoni 418, Perugia, 06135 Italia, Recibido el 8 de noviembre de 2017. Recibido en forma revisada el 13 de febrero de 2018 Aceptado el 19 de marzo de 2018
5. *Disponible en línea en www.sciencedirect.com, Consideraciones de laboratorio para pruebas genéticas prenatales,* Karen Woua, Wendy K. Chunga y Ronald J. Wapnerb, División de Genética Médica, Departamento de Pediatría, Universidad de Columbia, Estados Unidos. División de Genética Reproductiva, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Centro Médico Irving de la Universidad de Columbia, 622 W. 168th St, PH-16-66, Nueva York, NY 10032, Estados Unidos
6. *Natalia Babkina, John M. Graham Jr. Medical Genetics Institute, CedarseSinai Medical Center y Division of Medical Genetics, David Geffen School of Medicine en UCLA, Los Ángeles, CA, EE.UU.*
7. *Autor correspondiente. Dirección: 8700 Beverly Blvd, PACT Suite 400, Los Ángeles, CA 90048, EE. UU. Tel: 3101 310 423 9909; fax: 3101 310 423 2080. Dirección de correo electrónico: john.graham@cshs.org(J.M.Graham).1744-165X/2013Elsevier*
8. *Angie C. Jelin, MD, Katelynn G. Sagaser, MS, Louise Wilkins-Haug, MD, PhD.*
9. *División de Medicina Materna Fetal, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Johns Hopkins, 600 N. Wolfe Street, Phipps 222, Baltimore, MD 21287, EE. UU.; b División de Medicina Materna Fetal y Genética Reproductiva, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis Street, Boston, MA02115,EE.UU. Dirección de correo electrónico: lwilkinshaug@bwh.harvard.edu, *PediatrClin*(2019)281,293, <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.016>, pediatric.theclinics.com0031-3955 / 19 / a 2018 Elsevier.Inc.*
10. *Responsabilidad del médico y pruebas prenatales no invasivas* Maeghan Toews, LLM, 1 Timothy Caulfield, LLM, FRSC1, 2. 1 Instituto de Derecho de la Salud, Facultad de Derecho, Universidad de Alberta, Edmonton AB 2 Escuela de Salud Pública, Universidad de Alberta, Edmonton AB -García-Pérez L, Linertová R, Álvarez-de-la-Rosa M, Bayón JC, Imaz-Iglesia I, Ferrer-Rodríguez J, Serrano-Aguilar P. Cost-effectiveness of cell-free DNA in maternal blood testing for prenatal detection of trisomy 21, 18 and 13: a systematic review. *Eur J Health Econ.* 2018 Sep;19(7):979-991.



- 11-García Pérez L. Detección de ADN fetal libre en sangre materna para diagnóstico prenatal de aneuploidías. Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de SESCS. 2016.
- 12-Sánchez Usabiaga RA, Batista Espinoza A, Romero Tovar S. Estudio prenatal no invasivo para la detección de aneuploidías mediante ADN fetal libre en sangre materna: descripción de tres metodologías. Reproducción 2013; 6:83-89. 21
- 13-Rodríguez-Santiago B y Armengol LL. Tecnologías de la secuenciación de nueva generación en diagnóstico genético pre- y postnatal. *Diagn prenatal*. 2012;23(2):56-66.
- 14-Dashe JS. Aneuploidy Screening in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016 Jul;128(1):181- 94.
- 15- Pérez-Pedregosa J, y col. Cribado prenatal no invasivo de aneuploidías mediante el análisis de ADN fetal en sangre materna. *Prog Obstet Ginecol*. 2015;58 (3):113-117
- 16- Bayón JC, Orruño E, Portillo MI, Asua J. The consequences of implementing noninvasive prenatal testing with cell-free foetal DNA for the detection of Down syndrome in the Spanish National Health Service: a cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc*. 2019 Mar 1;17:6.
- 17-Norton ME, Jelliffe-Pawlowski LL, Currier RJ. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. *Obstet Gynecol*. 2014;124:979–986.
- 18-Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Maternal Blood IS Source to Accurately diagnose fetal aneuploidy (MELISSA) Study Group*. *Obstet Gynecol*. 2012;119:890–901.