

## Revista de Revistas

# Experiencia clínica con una prueba de diagnóstico antenatal no invasivo con ADN fetal libre para trisomías 21, 18, y 13, en población general (1)

*Fairbrother G, Johnson S, Musci TJ, Song K. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population Prenat Diagn 2013;33(6):580-3.*

Análisis crítico: Claudio Vera P-G.<sup>1,2</sup>, MSc., Jorge Carvajal C.<sup>1</sup>, PhD.

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Materno-Fetal, División de Obstetricia y Ginecología, <sup>2</sup>Unidad de Medicina Basada en Evidencia. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

### RESUMEN (1)

**Objetivo:** Evaluar la prueba antenatal no invasiva (NIPT) de ADN fetal libre de células como método de cribado para las trisomías 21, 18, y 13 en práctica clínica obstétrica. **Método:** Estudio observacional de mujeres embarazadas que se sometieron a pruebas de cribado antenatal para trisomía fetal desde el 30 de julio de 2012 al 1 de diciembre de 2012. NIPT se ofreció a todas las pacientes, además del cribado combinado de primer trimestre (FTS). **Resultados:** La cohorte incluyó a 289 mujeres con una edad media de 32,3 años (rango: 17,8-42,0 años), que se sometieron a la prueba a las 13,0 semanas de edad gestacional (rango: 10,1-20,7 semanas). Se proporcionaron resultados NIPT en el 98,6% de los pacientes, en un tiempo promedio de 9,3 días calendario. Con NIPT, todos los pacientes tenían un riesgo menor que 1:10.000 para la trisomía 21, 18, o 13. Con FTS, el 4,5% de los pacientes tuvieron resultados sugerentes de elevado riesgo de trisomía 21. En un paciente con elevado riesgo de trisomía 21 según FTS, se efectuó amniocentesis que reveló un feto euploide. **Conclusiones:** NIPT tiene el potencial de ser un método de cribado altamente eficaz como una prueba estándar para la evaluación de riesgo fetal de trisomías 21, 18, y 13 en población general de embarazadas.

### ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

#### A. Relevancia clínica de la investigación

El diagnóstico antenatal de aneuploidías forma parte de nuestra práctica obstétrica habitual. Para efectuar diagnóstico antenatal existe pruebas invasivas (amniocentesis y biopsia de vellosidades coriales) y no invasivas (ecografía y marcadores bioquímicos). Las pruebas invasivas permiten efectuar el diagnóstico preciso de la condición fetal, sin embargo se asocian a riesgo de pérdida fetal cercano al 1%. Las pruebas no invasivas están libres de riesgo, sin embargo su sensibilidad no supera el 80-90%, y su especificidad es limitada y habitualmente poseen una tasa de falsos positivos de 5%. El uso habitual es ofrecer pruebas no invasivas a todas las mujeres, y reservar las pruebas invasivas para aquellas mujeres en que las pruebas no invasivas sugieran un elevado riesgo de aneuploidía (2). Se requiere de pruebas no invasivas de tamizaje con mayor sensibilidad y especificidad, para evitar al máximo la necesidad de pruebas invasivas. Entre las pruebas de tamizaje desarrolladas para este efecto, han cobrado interés reciente aquellas que utilizan el ADN o ARN fetal que circula libremente (libre de células) en la sangre materna (3).

## B. El estudio (1)

**Diseño:** Análisis retrospectivo de tipo diagnóstico. **Pacientes:** Población general de embarazadas que busca diagnóstico prenatal en un solo centro hospitalario (Atlanta) entre 30 de julio de 2012 al 1 de diciembre de 2012. **Procedimiento:** A todas las mujeres con embarazos únicos y que aceptaban participar, se efectuó la prueba prenatal no invasiva (NIPT) de ADN fetal libre de células como método de cribado para las trisomías 21, 18, y 13 (Harmony™ Prenatal Test, Ariosa Diagnostics, Inc., San José, CA). Esta prueba consiste en el análisis directo de las secuencias de ADN en una fracción del ADN libre aislado de la sangre materna. **Comparación:** Los resultados no se compararon contra un estándar de diagnóstico; solo se comparan contra otra prueba, de menor especificidad. **Resultados medidos:** los resultados de la prueba se expresan como la probabilidad individual de trisomía (21, 18 o 13); no se compara el resultado de la prueba con el diagnóstico final. **Resultados:** Se estudiaron 289 muestras, una de ellas se descartó por demora en el traslado al laboratorio. En 4 de las 288 muestra analizadas (1,4%), no fue posible obtener resultados, por baja concentración de ADN fetal libre. En todas las 284 que arrojaron resultado, el riesgo de trisomía informado fue <0,01%.

## C. Análisis crítico

El estudio analizado trata de un estudio de tipo diagnóstico. Para este tipo de estudios sugerimos analizar tres aspectos: 1. ¿Son válidos los resultados?; 2. ¿Cuáles son los resultados?; y 3. ¿Cómo aplicar los resultados al cuidado del paciente? (4). **Validez de los resultados:** Como se observa en la Tabla I, las pacientes seleccionadas son apropiadas (¿los clínicos enfrentaron incertidumbre diagnóstica?), pues no se seleccionó a una población de especial riesgo. La principal duda metodológica del estudio es que los resultados de la prueba en estudio (prueba no invasiva de análisis del ADN fetal libre) no fueron comparados contra un estándar de referencia. El estándar de referencia estaría constituido por el cariotipo (antenatal o post natal) de todos los pacientes, para poder calcular sensibilidad, especificidad, LR de la prueba diagnóstica. En el estudio no se muestran los resultados finales de los pacientes, es decir no saben si los fetos tuvieron o no una aneuploidía. **Cuáles son los resultados:** El estudio no permite

**Tabla I**  
**VALIDEZ DE LOS RESULTADOS**

Criterio de análisis de validez del estudio	Cumplimiento
¿Los clínicos enfrentaron incertidumbre diagnóstica?	Si
¿Existió comparación ciega con un estándar de referencia independiente?	No
¿Los resultados del examen diagnóstico evaluado influyeron la realización del estándar de referencia?	No hay estándar

calcular la capacidad diagnóstica de la prueba. **Cómo aplicar los resultados al cuidado del paciente:** Los datos del estudio son insuficientes para modificar nuestra práctica clínica, de modo que no son aplicables a nuestros pacientes

## CONCLUSIÓN

Estudio con gran falencia metodológica (ausencia de comparación ciega contra un estándar de diagnóstico) y solo debe ser considerado como una serie clínica, cuyos resultados son poco relevantes a la luz de la evidencia actual de mejor calidad que muestra la capacidad diagnóstica de las pruebas no invasivas de diagnóstico prenatal.

## REFERENCIAS

1. Fairbrother G, Johnson S, Musci TJ, Song K. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population. *Prenat Diagn* 2013;33(6):580-3.
2. Simpson JL. Invasive procedures for prenatal diagnosis: any future left? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26(5):625-38.
3. Vaiopoulos AG, Athanasoula KC, Papantoniou N, Kolialexi A. Review: advances in non-invasive prenatal diagnosis. *In Vivo* 2013;27(2):165-70.
4. Vera C, Letelier LM, Carvajal JA. Guía para el análisis crítico de estudios que evalúan exámenes diagnósticos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70(3):196-202.