



**NOTA INFORMATIVA RELATIVA A LA PRUEBA PARA LA DETERMINACIÓN DEL RIESGO
DE ANEUPLOIDÍAS DE LOS CROMOSOMAS 21, 18 Y 13 Y DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES
MEDIANTE SECUENCIACIÓN DEL ADN LIBRE CIRCULANTE EN EL PLASMA MATERNO (PRUEBA NIPT)**

La finalidad de la presente nota informativa es ilustrar las motivaciones de acceso a la determinación del riesgo de aneuploidías (alteraciones de número del número cromosómico) de los cromosomas 21, 18 y 13 y de los cromosomas sexuales, basado en el ADN fetal circulante (Test Prenatal no Invasivo - NIPT) y las características y los límites de la prueba realizada.

El NIPT es una prueba con elevada sensibilidad y especificidad para definir el riesgo de la trisomía 21 (Síndrome de Down), de la trisomía 18 (Síndrome de Edwards), de la trisomía 13 (Síndrome de Patau), de las trisomías de los cromosomas sexuales (XXY Síndrome de Klinefelter, XXX Síndrome Triple X, XYY Síndrome de Jacobsen) de la monosomía del cromosoma X (Síndrome de Turner) y análisis del sexo fetal. El término *trisomía* identifica una anomalía cromosómica que consiste en la presencia de tres, en vez de dos, copias de un cromosoma (por ejemplo, la Trisomía 21, que determina el Síndrome de Down). El término *monosomía* identifica la presencia de un cromosoma, en vez de dos copias (por ejemplo, monosomía X Síndrome de Turner). Las trisomías más frecuentes son aquellas relativas a los cromosomas 21, 18 y 13 que inciden entre el 50 y el 75% de todas las patologías cromosómicas, su frecuencia varía en relación a la edad de la madre. La monosomía más frecuente es la relativa a los cromosomas sexuales.

EL NIPT:

- 1 es una prueba de valoración del riesgo; por tanto, no se puede sustituir por las pruebas diagnósticas (cariotipo fetal en vellosidades coriónicas y líquido amniótico) y no ha sido concebida para formular un diagnóstico conclusivo;
- 2 valora el riesgo de trisomía de los cromosomas 21, 18 y 13 y de los cromosomas sexuales (XXX, XXY y XYY) y de monosomía del cromosoma X;
- 3 identifica el sexo genético fetal;
- 4 no ofrece información sobre otras enfermedades genéticas y/o cromosómicas que puedan afectar al feto;
- 5 se realiza mediante una extracción de sangre venosa (aproximadamente 10-15 ml) de la madre en la semana 10^{+5ma} de gestación determinada por ecografía;
- 6 la prueba no se realiza en casos de embarazos de gemelos o comenzados como tal;
- 7 la ejecución de la prueba se realiza mediante el sistema CE-IVD VeriSeq™ NIPT Solution en la SOD Diagnostica Genetica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi.

El NIPT se realiza mediante una técnica de lectura del ADN en el plasma materno (secuenciación masiva paralela del ADN libre circulante). El ADN libre circulante está formado por una parte materna y una parte fetal (Fracción Fetal, FF), que se deriva de una porción de la placenta (el citotrofoblasto), que generalmente presenta las características genéticas fetales. La FF en el plasma materno aumenta con la época gestacional y también está influenciada por una serie de factores maternos (por ejemplo, puede disminuirse por la obesidad, por algunas enfermedades maternas de tipo autoinmunes, por fármacos, etc.). Según directrices ministeriales, una FF inferior al 4% no permite ofrecer una respuesta.

Sensibilidad y especificidad de la prueba

La prueba presenta una sensibilidad (capacidad para identificar fetos afectados) de:

- 99,9% para Trisomía 21
- 93,3% para Trisomía 18
- 99,9% para Trisomía 13
- 80% para Trisomía X (XXX)
- 99,9% para el resto de aneuploidías (monosomía X, XXY y XYY)
- 97% sexo genético fetal

La especificidad de la prueba (capacidad para identificar los fetos no afectados) es del 99%.



**NOTA INFORMATIVA RELATIVA A LA PRUEBA PARA LA DETERMINACIÓN DEL RIESGO
DE ANEUPLOIDÍAS DE LOS CROMOSOMAS 21, 18 Y 13 Y DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES
MEDIANTE SECUENCIACIÓN DEL ADN LIBRE CIRCULANTE EN EL PLASMA MATERNO (PRUEBA NIPT)**

Riesgos y límites de la prueba

- La prueba no supone riesgos para el feto o para la madre.
- Datos de publicaciones indican que la prueba presenta un índice de error (ausencia de resultado/resultado no conclusivo y falta de respuesta) inferior al 1%. En la mayoría de los casos, el índice de error está relacionado con las características de la muestra en examen (baja FF, fracción fetal de ADN), o con las características del método utilizado.
- Aproximadamente el 2% de las muestras extraídas al final del primer trimestre de embarazo, tiene una FF inferior al 4%. En caso de FF inferior al 4%, no es posible ofrecer la valoración del riesgo, ya que la prueba no es fiable. Será necesario repetir la prueba en una nueva extracción, al menos, 7 días después de la primera. En la mitad de estos casos, la FF sigue siendo insuficiente. Por tanto, se indicará realizar una consulta genética y/o prenatal para valorar factores maternos o fetales en relación con la baja FF y el sucesivo recorrido clínico de diagnóstico.

En la mayoría de los casos, los resultados falsos positivos se deben a:

- placenta y feto con células con características genéticas diferentes (mosaicismos feto-placentarios);
- presencia de células con características genéticas diferentes en la madre (mosaicismos cromosómicos constitucionales);
- algunas enfermedades de la madre (conocidas o no conocidas);
- un embarazo iniciado de gemelos con pérdida de uno de los fetos (gemelo evanescente o «vanishing twin»).

Es necesario saber que:

- En algunos casos, es necesaria la valoración del número cromosómico en la madre y/o en el padre, u otros exámenes hematoquímicos o consultas especializadas.
- Un resultado de bajo riesgo no asegura la ausencia de patología.
- En el caso de un resultado de alto riesgo, se recomienda una consulta especializada con un médico genetista o con un especialista en ginecología y obstetricia experto en diagnósticos prenatales.
- La prueba no ofrece indicaciones diagnósticas: únicamente la ejecución de comprobaciones diagnósticas, como la villocentesis o amniocentesis, permite actualmente confirmar o excluir con certeza, durante la época prenatal, una anomalía cromosómica del feto.
- En caso de que usted decidiese no realizar la prueba NIPT utilizada en la unidad de maternidad regional, considerando exhaustiva la valoración del riesgo recibida, podrá decidir no realizar futuras investigaciones en relación con el número cromosómico del feto. Por tanto, podrá decidir si efectuar una comprobación diagnóstica invasiva, teniendo en cuenta los criterios de acceso definidos a nivel regional.

Referencias: - Ministerio de Sanidad, Consejo Superior de Sanidad, Sección I: «Directrices Screening prenatal no invasivo basado en el ADN (Test Prenatal No Invasivo - NIPT), mayo 2015 - Sociedad Italiana Genética Humana, SIGU: «Documento de dirección sobre el uso de investigaciones prenatales no invasivas», Ed. Febrero 2014.
https://support.illumina.com/documento_numero_100000031192_v02ITA