



Cómo entender la genética

Pruebas genéticas

Reimpreso de Información genética de MedlinePlus

Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU.

Institutos Nacionales de la Salud

Departamento de Salud y Servicios Humanos

Índice

| | | |
|----|---|----|
| 1 | ¿Qué es una prueba genética? | 1 |
| 2 | ¿Cuáles son los diferentes tipos de pruebas genéticas? | 2 |
| 3 | ¿Cuáles son los usos de las pruebas genéticas? | 5 |
| 4 | ¿Cómo se realizan las pruebas genéticas? | 7 |
| 5 | ¿Qué es el consentimiento informado? | 8 |
| 6 | ¿Cómo puedo estar seguro de que una prueba genética es válida y útil? | 10 |
| 7 | ¿Qué significan los resultados de las pruebas genéticas? | 11 |
| 8 | ¿Cuál es el costo de las pruebas genéticas y cuánto tiempo tardan los resultados? | 13 |
| 9 | ¿Cubren los seguros médicos los costos de las pruebas genéticas? | 14 |
| 10 | ¿Cuáles son los beneficios de las pruebas genéticas? | 15 |
| 11 | ¿Cuáles son los riesgos y las limitaciones de las pruebas genéticas? | 16 |
| 12 | ¿Qué es la discriminación genética? | 17 |
| 13 | ¿Se pueden patentar los genes? | 18 |

| | | |
|----|--|----|
| 14 | ¿En qué se diferencian las pruebas genéticas de detección de las pruebas genéticas de diagnóstico? | 19 |
| 15 | ¿En qué se diferencian las pruebas genéticas en un entorno de investigación de las pruebas genéticas clínicas? | 21 |
| 16 | ¿Qué es la secuenciación completa del exoma y la secuenciación completa del genoma? | 22 |
| 17 | ¿Qué son los hallazgos secundarios de las pruebas genéticas? | 24 |
| 18 | ¿Qué son las pruebas prenatales no invasivas y qué trastornos pueden detectar? | 26 |
| 19 | ¿Qué es el ADN tumoral circulante y cómo se usa para diagnosticar y tratar el cáncer? | 29 |

Pruebas genéticas

1 ¿Qué es una prueba genética?

Las pruebas genéticas son un tipo de prueba médica que identifica cambios en genes, cromosomas o proteínas. Sus resultados pueden confirmar o descartar una posible afección genética o ayudar a determinar la probabilidad de que una persona desarrolle o transmita un trastorno genético. Actualmente se utilizan más de 77,000 pruebas genéticas, mientras se siguen desarrollando otras.

Las pruebas genéticas consisten en buscar cambios en:

- **Genes:** Las pruebas de genes analizan secuencias de ADN para identificar variaciones (o mutaciones) que pueden causar o aumentar el riesgo de un trastorno genético. Las pruebas de genes pueden tener un alcance limitado o amplio, analizando un bloque de construcción de ADN individual (nucleótido), uno o más genes, o todo el ADN de una persona (llamado genoma)
- **Cromosomas:** Las pruebas genéticas cromosómicas analizan cromosomas completos o longitudes largas de ADN para buscar si hay grandes cambios genéticos, como una copia adicional de un cromosoma, que causan una afección genética
- **Proteínas:** Las pruebas genéticas bioquímicas estudian la cantidad o el nivel de actividad de proteínas o enzimas. Anomalías en cualquiera de ellas pueden indicar cambios en el ADN que resultan en un trastorno genético

Someterse a pruebas genéticas es voluntario. Debido a que las pruebas tienen beneficios, así como limitaciones y riesgos, la decisión de si debe realizarse la prueba es personal y con varias variables. Un genetista o un asesor genético puede ayudar brindando información sobre las cosas a favor y en contra de una prueba y orientar sobre los aspectos sociales y emocionales de ella.

Para obtener información general sobre las pruebas genéticas:

MedlinePlus ofrece enlaces a las pruebas genéticas (<https://medlineplus.gov/spanish/genetic-testing.html>).

El Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano ofrece una descripción general de este tema en sus preguntas frecuentes sobre pruebas genéticas (<https://www.genome.gov/es/FAQ/Preguntas-frecuentes-sobre-las-pruebas-geneticas>).

Información adicional sobre la legislación, la política y la supervisión (<https://www.genome.gov/es/about-genomics/policy-issues/Regulation-of-Genetic-Tests>) de las pruebas genéticas también está disponible.

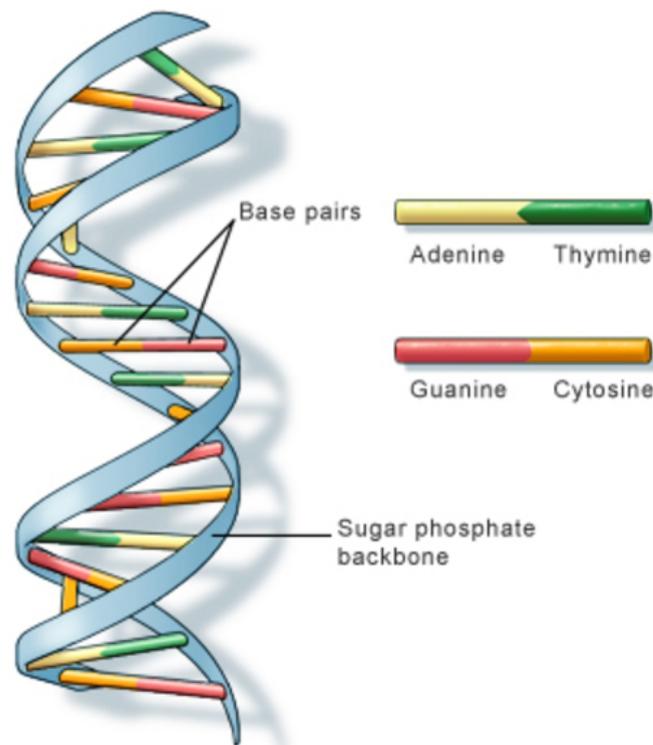
2 ¿Cuáles son los diferentes tipos de pruebas genéticas?

Existen muchos tipos de pruebas genéticas disponibles para analizar cambios en genes, cromosomas o proteínas. Un profesional de la salud tomará en cuenta varios factores al seleccionar la prueba adecuada, incluyendo la afección o trastornos que se sospechan y las variaciones genéticas típicamente asociadas con esas afecciones. Si un diagnóstico no está claro, se puede usar una prueba que analiza muchos genes o cromosomas. Sin embargo, si se sospecha una afección específica, se puede realizar una prueba más enfocada.

Existen varios tipos de pruebas genéticas:

Las pruebas moleculares buscan cambios en uno o más genes. Estos tipos de pruebas determinan el orden de los componentes básicos del ADN (Figura 1) (nucleótidos) en el código genético de una persona, un proceso llamado secuenciación del ADN. Estas pruebas pueden variar en alcance:

- **Variante única dirigida:** Las pruebas de variante única buscan una variante específica en un gen. Se sabe que la variante seleccionada causa un trastorno (por ejemplo, la variante específica en el gen *HBB* causa la enfermedad de células falciformes). A menudo, este tipo de prueba se usa para evaluar a los miembros de una familia de una persona que tiene una variante particular, con el fin de determinar si tienen una afección familiar. Además, en general las empresas de pruebas genéticas directas al consumidor analizan una serie de variantes específicas en genes particulares (en lugar de encontrar todas las variantes en esos genes) cuando brindan información sobre riesgos de salud o enfermedades.
- **Gen único:** Las pruebas de gen único buscan cualquier cambio genético en un solo gen. En general, estas pruebas se usan para confirmar (o descartar) un diagnóstico específico, particularmente cuando hay muchas variantes en el gen que pueden causar la afección sospechosa.
- **Panel de genes:** Las pruebas de panel buscan variantes en más de un gen. A menudo, este tipo de prueba se usa para identificar un diagnóstico cuando una persona tiene síntomas que pueden corresponder a una amplia gama de afecciones, o cuando el trastorno sospechoso puede ser causado por variantes en muchos genes (por ejemplo, hay cientos de causas genéticas de la epilepsia).
- **Secuenciación del exoma completo/secuenciación del genoma completo:** Estas pruebas analizan la mayor parte del ADN de un individuo para encontrar variantes genéticas. En general, la secuenciación del exoma completo o del genoma completo se usa cuando las pruebas de un solo gen o de un panel no han brindado un diagnóstico, o cuando la afección sospechosa o la causa genética no están claras. La secuenciación del exoma completo o del genoma completo suele ser más rentable y ocupa menos tiempo que realizar múltiples pruebas de un solo gen o de panel.



U.S. National Library of Medicine

FIGURA 1: Par de bases (Base pairs); Adenina (Adenine); Timina (Thymine); Guanina (Guanine); Citosina (Cytosine); Esqueleto de fosfato de azúcar (Sugar phosphate backbone);

Las pruebas cromosómicas analizan cromosomas completos o fragmentos largos de ADN para identificar grandes cambios. Los cambios que se pueden encontrar incluyen una copia adicional o faltante de un cromosoma (trisomía o monosomía, respectivamente), una gran parte de un cromosoma que se agrega (duplicación) o falta (eliminación), o reordenamientos (translocaciones) de segmentos de cromosomas. Ciertas afecciones genéticas están asociadas con cambios cromosómicos específicos, y se puede usar una prueba cromosómica cuando se sospecha una de estas afecciones (por ejemplo, el síndrome de Williams es causado por una eliminación de una sección del cromosoma 7).

Las pruebas de expresión génica analizan qué genes están activados o desactivados (expresados) en diferentes tipos de células. Cuando un gen está activado (activo), la célula produce una molécula llamada ARNm a partir de las instrucciones de los genes, y la molécula de ARNm se usa como modelo para fabricar proteínas. Las pruebas de expresión génica estudian el ARNm en las células para determinar qué genes están activos. Demasiada actividad (sobrexpresión) o muy poca actividad (subexpresión) de ciertos genes puede sugerir trastornos genéticos particulares, como muchos tipos de cáncer.

Las pruebas bioquímicas no analizan directamente el ADN, pero estudian la cantidad o el nivel de actividad de las proteínas o enzimas que se producen a partir de los genes. Las anomalías en estas sustancias pueden indicar que hay cambios en el ADN que subyacen a un trastorno genético (por ejemplo, los niveles bajos de actividad de la enzima biotinidasa sugieren una deficiencia de biotinidasa, que es causada por variantes del gen *BTD*).

3 ¿Cuáles son los usos de las pruebas genéticas?

Las pruebas genéticas brindan información sobre los antecedentes genéticos de una persona. Los usos de las pruebas genéticas incluyen:

Evaluación del recién nacido

La evaluación del recién nacido se utiliza justo después del nacimiento para identificar trastornos genéticos que pueden tratarse en las etapas tempranas de la vida. Millones de bebés se evalúan cada año en los Estados Unidos. La Administración de Servicios y Recursos de Salud de EE. UU. recomienda que los estados evalúen un conjunto de 35 afecciones, lo que muchos estados superan.

Prueba de diagnóstico

Las pruebas de diagnóstico se usan para identificar o descartar una afección genética o cromosómica. En muchos casos, la prueba genética se utiliza para confirmar un diagnóstico cuando se sospecha una afección particular basado en síntomas y signos físicos. Las pruebas de diagnóstico pueden realizarse antes del nacimiento o en cualquier momento de la vida de una persona. Los resultados de una prueba de diagnóstico pueden influenciar las elecciones de una persona sobre su cuidado médico y el manejo del trastorno.

Prueba del portador

La prueba del portador se utiliza para identificar personas que portan una copia de una mutación de un gen que, cuando presenta dos copias, causa un trastorno genético.

Este tipo de pruebas se ofrece a personas que tienen un historial familiar de un trastorno genético o a personas de ciertos grupos étnicos con mayor riesgo de afecciones genéticas específicas. Si ambos padres se someten a la prueba, ésta puede brindar información sobre el riesgo de la pareja de tener un hijo con cierta afección genética.

Pruebas prenatales

Las pruebas prenatales se usan para detectar cambios en los genes o cromosomas de un feto antes del nacimiento. Este tipo de pruebas se ofrece durante el embarazo si hay un mayor riesgo de que el bebé tenga un trastorno genético o cromosómico. En algunos casos, las pruebas prenatales pueden disminuir la incertidumbre de una pareja o ayudarlos a tomar decisiones respecto al embarazo. Sin embargo, no es posible identificar todos los trastornos hereditarios ni defectos de nacimiento que existen.

Prueba preimplantacional

La prueba preimplantacional, también llamada diagnóstico genético preimplantacional (DGP) es una técnica especializada que puede reducir el riesgo de tener un hijo con un trastorno genético o cromosómico particular. Se usa para detectar cambios genéticos en embriones que fueron creados utilizando técnicas de reproducción asistida (TRA)

como fertilización in vitro (FIV). La fertilización in vitro involucra retirar óvulos de los ovarios de una mujer y fertilizarlos con espermatozoides fuera del cuerpo. Para realizar la prueba preimplantacional, se toma un número pequeño de células de estos embriones y se hace la prueba para ciertos cambios genéticos. Para iniciar el embarazo, se implantan en el útero sólo los embriones que no tienen estos cambios.

Pruebas predictivas y presintomáticas

Los tipos pruebas predictivas y presintomáticas se utilizan para detectar mutaciones genéticas asociadas con trastornos que aparecen después del nacimiento, a menudo más tarde en la vida de una persona. Estas pruebas pueden ser útiles para aquellos que tienen un familiar con un trastorno genético, pero que no presentan los rasgos del trastorno al momento de hacer la prueba. Los tests predictivos pueden identificar mutaciones que pueden aumentar el riesgo de una persona de desarrollar trastornos con una base genética, como ciertos tipos de cáncer. Las pruebas presintomáticas pueden determinar si una persona desarrollará un trastorno genético, como hemocromatosis hereditaria (un trastorno de sobrecarga de hierro), antes de que aparezca cualquier signo o síntoma. Los resultados de las pruebas predictivas y presintomáticas pueden brindar información sobre el riesgo de la persona de desarrollar un trastorno específico y ayudar a tomar decisiones acerca de la atención médica.

Pruebas forenses

Las pruebas forenses utilizan secuencias de ADN para identificar una persona con fines legales. A diferencia de las pruebas mencionadas anteriormente, las forenses no se utilizan para detectar mutaciones genéticas asociadas con enfermedades. Este tipo de pruebas pueden identificar víctimas de un delito o catástrofe, descartar o implicar a un sospechoso de un delito o establecer relaciones biológicas entre personas (por ejemplo, paternidad).

Para más información acerca de los usos de pruebas genéticas:

Baby's First Test (<https://spanish.babysfirsttest.org/newborn-screening/screening-facts>) ofrece información detallada acerca de la evaluación del recién nacido.

4 ¿Cómo se realizan las pruebas genéticas?

Una vez que una persona decide realizarse pruebas genéticas, un profesional de la salud puede ordenar el examen. A menudo, las pruebas genéticas se realizan como parte de una consulta genética.

Las pruebas genéticas se realizan usando una muestra de sangre, cabello, piel, líquido amniótico (el líquido que rodea al feto durante el embarazo) u otro tejido. Por ejemplo, un procedimiento llamado frotis bucal utiliza un cepillo pequeño o un hisopo de algodón para recolectar una muestra de células de la superficie interna de la mejilla. La muestra se envía a un laboratorio donde los técnicos buscan cambios específicos en los cromosomas, el ADN o las proteínas, dependiendo del trastorno que se sospecha. El laboratorio informa los resultados de la prueba por escrito al médico o al asesor genético de la persona, o directamente al paciente si así lo solicita.

Las pruebas de detección para recién nacidos se realizan con una pequeña muestra de sangre, la que se extrae pinchando el talón del bebé. A diferencia de otros tipos de pruebas genéticas, en general los padres recibirán el resultado solo si es positivo. Si sale positivo, se necesitarán pruebas adicionales para determinar si el bebé tiene un trastorno genético.

Antes de que una persona se someta a una prueba genética, es importante entender en qué consiste la prueba, sus beneficios y limitaciones; y las posibles consecuencias de los resultados. El proceso de educar a una persona sobre la prueba y obtener permiso se llama consentimiento informado.

Las personas interesadas en las pruebas genéticas directas al consumidor no necesitan pasar por un profesional de la salud para obtener una prueba, pero pueden obtenerla directamente del fabricante de pruebas. Después de someterse a pruebas genéticas directas al consumidor, se recomienda a las personas que dan positivo para una afección o que tienen un mayor riesgo de desarrollar un trastorno a realizar un seguimiento con un asesor genético u otro profesional de la salud.

Para obtener más información sobre los procedimientos de pruebas genéticas:

El Instituto Nacional del Cáncer ofrece una breve descripción de cómo se hacen las pruebas genéticas (<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica/hoja-informativa-pruebas-geneticas#cmo-se-hacen-las-pruebas-genticas>).

5 ¿Qué es el consentimiento informado?

Antes de que una persona se someta a una prueba genética, es importante que comprenda bien en qué consiste la prueba, sus beneficios y limitaciones; y las posibles consecuencias de sus resultados. El proceso de educar a una persona sobre una prueba y obtener permiso para realizarla se conoce como consentimiento informado. “Informado” quiere decir que la persona tiene suficiente información para tomar una decisión enterada sobre las pruebas; "consentimiento" se refiere al acuerdo voluntario de una persona de hacerse la prueba.

En general, el consentimiento informado solo puede ser dado por adultos que sean capaces de tomar decisiones médicas por sí mismos. Para los niños y otras personas que no pueden tomar sus propias decisiones médicas (como aquellos con deterioro mental), un padre, tutor u otra persona legalmente responsable de tomar decisiones en su nombre puede dar el consentimiento informado.

Usualmente, un médico o un asesor genético obtiene el consentimiento informado durante una visita al consultorio. El profesional de la salud hablará sobre la prueba y responderá cualquier pregunta. Si la persona desea hacerse la prueba, generalmente leerá y firmará un formulario de consentimiento.

Es común que varios factores se incluyan en un formulario de consentimiento informado, como:

- Una descripción general de la prueba, incluyendo el propósito de la prueba y la afección para la cual se realiza
- Cómo se realizará la prueba (por ejemplo, una muestra de sangre)
- Qué significan los resultados de la prueba, incluyendo los resultados positivos y negativos, y la posibilidad de resultados no informativos o incorrectos, como falsos positivos o falsos negativos
- Cualquier riesgo físico o emocional asociado con la prueba
- Si los resultados se pueden utilizar con fines de investigación
- Si los resultados pueden entregar información sobre la salud de otros miembros de la familia, incluido el riesgo de desarrollar una afección en particular o la posibilidad de tener hijos afectados
- Cómo y a quién se informarán los resultados de las pruebas y en qué circunstancias se pueden divulgar (por ejemplo, a proveedores de seguros médicos o aseguranzas)
- Qué sucederá con la muestra de la prueba después de realizarse
- Reconocimiento de que la persona que se somete a la prueba ha tenido la oportunidad de hablar sobre ella con un profesional de la salud
- La firma del individuo y posiblemente la de un testigo

Los elementos del consentimiento informado pueden variar, porque algunos estados tienen leyes que especifican los factores que deben incluirse. (Por ejemplo, algunos estados requieren la divulgación de que la muestra de la prueba se destruirá dentro de

un cierto período de tiempo después de haberse completado).

El consentimiento informado no es un contrato, por lo que una persona puede cambiar de opinión en cualquier momento después de dar su consentimiento inicial. Una persona puede optar por no someterse a pruebas genéticas incluso después de que se haya recolectado la muestra de la prueba. Una persona simplemente necesita notificar al proveedor de atención médica si ha decidido no continuar con el proceso de la prueba.

Para más información sobre el consentimiento informado:

MedlinePlus ofrece información general sobre el consentimiento informado en adultos (<https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000445.htm>).

6 ¿Cómo puedo estar seguro de que una prueba genética es válida y útil?

Antes de someterse a una prueba genética, es importante asegurarse de que la prueba sea válida y útil. Una prueba genética es válida si entrega un resultado preciso. Existen dos medidas principales de precisión para las pruebas genéticas, validez analítica y validez clínica. Otra medida de la calidad de una prueba genética es su utilidad clínica.

- La validez analítica se refiere a qué tan bien la prueba predice la presencia o ausencia de un gen o cambio genético en particular. En otras palabras, ¿puede la prueba detectar con precisión si una variante genética específica está presente o ausente?
- La validez clínica se refiere a qué tan bien se relaciona la variante genética que se analiza con la presencia, ausencia o riesgo de una enfermedad específica
- La utilidad clínica se refiere a si la prueba puede entregar información útil sobre el diagnóstico, tratamiento, manejo o prevención de una enfermedad que será útil para la persona

Todos los laboratorios que realizan pruebas de salud, incluyendo las pruebas genéticas, están sujetos a estándares regulatorios federales llamados Enmiendas para la Mejora de Laboratorios Clínicos (CLIA, por sus siglas en inglés) o incluso a requisitos estatales más estrictos. Los estándares CLIA cubren cómo se realizan las pruebas, las calificaciones del personal de laboratorio y los procedimientos de control y prueba de calidad para cada laboratorio. Al controlar la calidad de las prácticas de laboratorio, los estándares CLIA están diseñados para garantizar la validez analítica de las pruebas genéticas.

Los estándares CLIA no abordan la validez clínica o la utilidad clínica de las pruebas genéticas. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) requiere información sobre la validez clínica de algunas pruebas genéticas, particularmente aquellas que han sido producidas por un laboratorio (conocidas como pruebas desarrolladas en laboratorio). Además, los estados pueden solicitar información sobre la validez clínica de las pruebas de laboratorio realizadas a las personas que viven en el estado. Quienes se someten a estas pruebas, los proveedores de servicios de salud y las compañías de seguros médicos suelen ser los que determinan la utilidad clínica de una prueba genética.

Puede ser difícil determinar la calidad de una prueba genética que se vende directamente al público. Algunos proveedores de pruebas genéticas directas al consumidor no están certificados por CLIA, por lo que puede ser difícil saber si sus pruebas son válidas. Si los proveedores de pruebas genéticas directas al consumidor ofrecen información fácil de entender sobre la base científica de sus pruebas, pueden ayudar a las personas a tomar mejores decisiones. También puede ser útil tratar cualquier inquietud con un proveedor de atención médica antes de solicitar una prueba genética directa al consumidor.

7 ¿Qué significan los resultados de las pruebas genéticas?

Los resultados de las pruebas genéticas no siempre son sencillos, lo que a menudo dificulta su interpretación y explicación. Por ello, es importante que los pacientes y sus familias hagan preguntas sobre el potencial significado de los resultados de las pruebas genéticas, tanto antes como después de llevarse a cabo. Al interpretar los resultados de las pruebas, los profesionales de la salud consideran la historia clínica de la persona, sus antecedentes familiares y el tipo de prueba genética que se hizo.

Un resultado positivo de la prueba significa que el laboratorio encontró un cambio en un gen, cromosoma o proteína de interés en particular. Dependiendo del propósito de la prueba, este resultado puede confirmar un diagnóstico, indicar que una persona es portadora de una variante genética particular, identificar un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad (como cáncer) o sugerir la necesidad de pruebas adicionales. Debido a que los miembros de la familia tienen algo de material genético en común, un resultado positivo de la prueba también puede tener implicaciones para ciertos parientes consanguíneos de la persona que se somete a la prueba. En general, es importante señalar que un resultado positivo de una prueba genética predictiva o presintomática no es capaz de establecer el riesgo exacto de desarrollar un trastorno. Además, en general los profesionales de la salud no pueden usar un resultado positivo de la prueba para predecir el curso o la gravedad de una afección. En raras ocasiones, los resultados de las pruebas pueden ser falsos positivos, lo que ocurre cuando los resultados indican un mayor riesgo de una afección genética cuando en realidad no existe ese riesgo para la persona.

Un resultado negativo de la prueba significa que el laboratorio no encontró ningún cambio que se conozca que afecte la salud o el desarrollo en el gen, cromosoma o proteína en estudio. Este resultado puede indicar que una persona no se ve afectada por un trastorno en particular, no es portadora de una variante genética específica o no posee un mayor riesgo de desarrollar una determinada enfermedad. Sin embargo, es posible que la prueba no haya detectado una alteración genética que causa la enfermedad porque muchas pruebas no pueden detectar todos los cambios genéticos que pueden causar un trastorno en particular. Es posible que se requieran más pruebas, o volver a realizar la prueba más adelante, para confirmar un resultado negativo. En raras ocasiones, los resultados de las pruebas pueden ser falsos negativos, lo que ocurre cuando los resultados indican una disminución del riesgo o una afección genética cuando en realidad la persona sí tiene ese riesgo.

En algunos casos, es posible que el resultado de una prueba no entregue información útil. Este tipo de resultado se denomina no informativo, indeterminado, inconcluso o ambiguo. A veces, los resultados de las pruebas no son informativos porque todo el mundo tiene variaciones naturales comunes en su ADN que no afectan la salud, llamados polimorfismos. Si una prueba genética encuentra un cambio en el ADN que no se ha confirmado que juegue un papel en el desarrollo de una afección, conocido como una variante de significado incierto (VUS o VOUS, por sus siglas en inglés), puede ser difícil saber si se trata de un polimorfismo natural o una variante que causa

una enfermedad. Para estas variantes, es posible que no haya suficiente investigación científica para confirmar o refutar una relación con la enfermedad o que la investigación sea contradictoria. Un resultado no informativo no puede confirmar o descartar un diagnóstico específico y no puede indicar si una persona tiene un mayor riesgo de desarrollar un trastorno. En algunos casos, evaluar a otros miembros de la familia afectados y no afectados puede ayudar a aclarar este tipo de resultado.

Para obtener más información sobre la interpretación de los resultados de las pruebas genéticas:

La hoja de datos Pruebas genéticas para síndromes hereditarios de predisposición al cáncer del Instituto Nacional del Cáncer brinda una explicación de los resultados positivos y negativos de las pruebas genéticas (<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica/hoja-informativa-pruebas-geneticas>).

Sociedad Nacional de Consejeros Genéticos: ¿Cómo pueden ayudarme los/las consejero/as genéticos/as a comprender los resultados de las pruebas genéticas? (<http://sp.aboutgeneticcounselors.com/-QUI%3%89NES-SON-LOS-CONSEJEROS-GEN%3%89TICOS/-C%3%B3mo-pueden-ayudarme-los-consejeros-gen%3%A9ticos-a-comprender-los-resultados-de-las-pruebas-gen%3%A9ticas>)

8 ¿Cuál es el costo de las pruebas genéticas y cuánto tiempo tardan los resultados?

El costo de las pruebas genéticas puede variar entre menos de US\$ 100 y más de US\$ 2,000, según la naturaleza y complejidad de la prueba. El costo aumenta si se necesita más de un examen o si se deben realizar pruebas a varios miembros de la familia para obtener un resultado significativo. Para las pruebas de detección del recién nacido, los costos varían según el estado. Algunos estados cubren parte del costo total, pero la mayoría cobra una tarifa de entre US\$ 30 a US\$ 150 por bebé.

A partir de la fecha en que se toma una muestra, pueden pasar de algunos días a semanas para recibir los resultados de la prueba. Los resultados de las pruebas prenatales suelen estar disponibles más rápidamente porque el tiempo es un factor importante a la hora de tomar decisiones sobre un embarazo. El médico o asesor genético que solicita una prueba en particular puede entregar información específica sobre el costo y el período de tiempo asociados con una prueba.

9 ¿Cubren los seguros médicos los costos de las pruebas genéticas?

En muchos casos, los planes de seguro médico cubrirán los costos de las pruebas genéticas cuando lo recomiende el médico de una persona. Sin embargo, los proveedores de las aseguranzas de salud tienen diferentes políticas sobre qué pruebas están cubiertas. Una persona puede comunicarse antes de hacerse la prueba con su compañía de seguros para preguntar acerca de la cobertura.

Algunas personas pueden optar por no utilizar su seguro para pagar las pruebas. En su lugar, pueden optar por pagar de su bolsillo la prueba o hacerse una prueba genética de venta directa al consumidor, si está disponible. Es posible que las personas que estén considerando realizar pruebas genéticas deseen obtener más información sobre las leyes de protección de privacidad de su estado antes de solicitar a su compañía de seguros que cubra los costos. (Visite [¿Qué es la discriminación genética?](#) para obtener más información).

Para obtener más información:

Sociedad Nacional de Consejeros Genéticos: Seguro médico, costos y protección de su privacidad (<https://sp.aboutgeneticcounselors.com/PREPARARSE-PARA-UNA-CITA/Seguro-m%C3%A9dico-costos-y-protecci%C3%B3n-de-su-privacidad>)

10 ¿Cuáles son los beneficios de las pruebas genéticas?

Las pruebas genéticas tienen potenciales beneficios si sus resultados son positivos o negativos para una mutación genética. Los resultados de las pruebas pueden entregar una sensación de alivio de la incertidumbre y ayudar a las personas a tomar decisiones informadas sobre cómo manejar su atención médica. Por ejemplo, en algunos casos un resultado negativo puede eliminar la necesidad de controles y pruebas de detección innecesarios. Un resultado positivo puede orientar a una persona sobre sus opciones disponibles de prevención, monitoreo y tratamiento. Algunos resultados de las pruebas también pueden ayudar a las personas a tomar decisiones sobre la posibilidad de tener hijos. Las pruebas de detección del recién nacido pueden identificar trastornos genéticos en una etapa temprana de la vida, de modo que el tratamiento se pueda iniciar lo antes posible.

11 ¿Cuáles son los riesgos y las limitaciones de las pruebas genéticas?

Los riesgos físicos asociados con la mayoría de las pruebas genéticas son muy pequeños, en especial para aquellas pruebas que solo requieren una muestra de sangre o un frotis bucal (método para tomar muestras de células del interior de la mejilla). Los procedimientos utilizados para las pruebas diagnósticas prenatales (llamada amniocentesis y muestreo de vellosidades coriónicas) conllevan un riesgo pequeño pero real de perder el embarazo (aborto espontáneo) porque requieren una muestra de líquido amniótico o tejido alrededor del feto.

Muchos de los riesgos asociados con las pruebas genéticas involucran las consecuencias emocionales, sociales o financieras de los resultados de la prueba. Las personas pueden sentirse enojadas, deprimidas, ansiosas o culpables por los resultados. En algunos casos, las pruebas genéticas crean tensión dentro de una familia porque los resultados pueden revelar información sobre otros miembros de la familia, además de la persona que se somete a la prueba. La posibilidad de discriminación genética en el empleo o los seguros también es motivo de preocupación (vea “¿Qué es la discriminación genética?” para obtener más información).

Las pruebas genéticas solo pueden brindar información limitada sobre una afección hereditaria. A menudo, la prueba no puede determinar si una persona mostrará síntomas de un trastorno, qué tan graves serán los síntomas o si el trastorno progresará con el tiempo. Otra limitación importante es la falta de estrategias de tratamiento para muchos trastornos genéticos una vez que se diagnostican.

Un profesional en genética puede explicar en detalle los beneficios, riesgos y limitaciones de una prueba en particular. Es importante que una persona que esté considerando realizarse pruebas genéticas comprenda y evalúe estos factores antes de tomar una decisión.

12 ¿Qué es la discriminación genética?

La discriminación genética ocurre cuando las personas son tratadas de manera diferente por su empleador o compañía de seguros porque tienen una mutación genética que causa o aumenta el riesgo de un trastorno hereditario. El miedo a la discriminación es una preocupación común entre las personas que están considerando hacerse pruebas genéticas.

Varias leyes federales y estatales buscan proteger a las personas contra la discriminación genética. En particular, una ley federal llamada Ley de No Discriminación por Información Genética (GINA, por sus siglas en inglés) está diseñada para proteger a las personas de esta forma de discriminación.

GINA tiene dos partes, el Título I, que prohíbe la discriminación genética en el seguro médico; y el Título II, que prohíbe la discriminación genética en el empleo. El Título I establece que es ilegal que los proveedores de seguros médicos usen o requieran información genética para tomar decisiones sobre la elegibilidad o cobertura de seguro de una persona. Esta parte de la ley entró en vigor el 21 de mayo de 2009. El Título II establece que es ilegal que los empleadores utilicen la información genética de una persona al tomar decisiones sobre contratación, promoción y varios otros términos de empleo. Esta parte de la ley entró en vigor el 21 de noviembre de 2009.

GINA y otras leyes no protegen a las personas de la discriminación genética en todas las circunstancias. Por ejemplo, GINA no se aplica cuando un empleador tiene menos de 15 empleados. GINA tampoco protege contra la discriminación genética en formas de seguro que no sean el seguro médico, como el seguro de vida, por discapacidad o de atención a largo plazo.

13 ¿Se pueden patentar los genes?

Una patente genética son los derechos exclusivos sobre una secuencia específica de ADN (un gen) otorgado por un gobierno al individuo, organización o corporación que afirma haber identificado primero el gen. Una vez concedida una patente genética, el titular de la patente establece cómo se puede utilizar el gen, tanto en entornos comerciales, como pruebas genéticas clínicas, o en entornos no comerciales, incluyendo investigación; durante 20 años a partir de la fecha de la patente. A menudo, las patentes genéticas han posibilitado que las empresas tengan la propiedad exclusiva de las pruebas genéticas para genes patentados.

El 13 de junio de 2013, en el caso de la Asociación de Patología Molecular contra Myriad Genetics, Inc., la Corte Suprema de los Estados Unidos dictaminó que los genes humanos no se pueden patentar en los Estados Unidos porque el ADN es un “producto de la naturaleza”. La corte decidió que, debido a que no se crea nada nuevo al descubrir un gen, no hay propiedad intelectual que proteger, por lo que no se pueden otorgar patentes. Antes de esta decisión, se patentaron más de 4,300 genes humanos. La decisión de la Corte Suprema anuló esas patentes de genes, permitiendo que los genes fueran accesibles para la investigación y las pruebas genéticas comerciales.

El fallo de la Corte Suprema permitió que el ADN manipulado en un laboratorio sea elegible para ser patentado porque las secuencias de ADN alteradas por humanos no se encuentran en la naturaleza. La corte mencionó específicamente la capacidad de patentar un tipo de ADN conocido como ADN complementario (ADNc). Este ADN sintético se produce a partir de la molécula que sirve como instrucciones para producir proteínas (llamada ARN mensajero o ARNm).

Para obtener más información sobre las patentes genéticas y el fallo de la Corte Suprema:

El Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano analiza la relación entre la propiedad intelectual y la genómica. (<https://www.genome.gov/es/about-genomics/policy-issues/Intellectual-Property>)

14 ¿En qué se diferencian las pruebas genéticas de detección de las pruebas genéticas de diagnóstico?

Las pruebas de detección evalúan el riesgo de una persona de desarrollar una afección genética, mientras que las pruebas de diagnóstico identifican las afecciones genéticas. Todas las pruebas genéticas tienen tanto beneficios como limitaciones.

Por lo general, las pruebas genéticas de detección se utilizan en personas que no tienen signos o síntomas de un trastorno. Estas pruebas estiman si el riesgo de tener cierta afección de una persona aumenta o disminuye en comparación con otras personas en una población similar. Un resultado positivo significa que el riesgo de una persona de desarrollar la afección es más alto que el promedio. Un resultado negativo significa que el riesgo de la persona es menor que el promedio. Sin embargo, tener un resultado positivo de detección no significa que la persona tiene la afección.

Dado que las pruebas de detección son sólo estimaciones, en algunos casos los resultados indican un mayor riesgo de una anomalía genética cuando en realidad la persona no está afectada (falso positivo), o que los resultados indican un menor riesgo, cuando en realidad la persona está afectada (falso negativo). Aunque las pruebas genéticas de detección no brindan una respuesta contundente, pueden ayudar a guiar los siguientes pasos, como si son necesarias pruebas de diagnóstico.

Con frecuencia, las pruebas genéticas de diagnóstico se usan en personas que tienen signos y síntomas. Estas pruebas se usan para confirmar o descartar afecciones genéticas. Las pruebas de diagnóstico también pueden ayudar a informar acerca de la posibilidad de una persona de desarrollar o heredar a sus hijos una afección genética. Las pruebas de diagnóstico pueden realizarse antes del nacimiento o en cualquier momento de la vida de una persona, pero no están disponibles para todos los genes o afecciones genéticas. Los resultados de las pruebas de diagnóstico pueden utilizarse para orientar a una persona sobre las opciones que tenga acerca de su atención médica y el manejo del trastorno.

Ejemplos de pruebas genéticas de detección incluyen:

Pruebas prenatales no invasivas: Esta prueba de detección se realiza antes del nacimiento para ayudar a determinar el riesgo de un feto de nacer con ciertas anomalías genéticas, como síndrome de Down y otros trastornos cromosómicos.

Evaluación del recién nacido: En los Estados Unidos, se realiza una evaluación en todos los recién nacidos justo después del nacimiento. Esta prueba puede evaluar el riesgo de desarrollar más de 35 afecciones genéticas. Para muchos de estos trastornos, la prueba analiza varios niveles de proteínas y enzimas, los cuales serían anormales en personas afectadas.

Ejemplos de pruebas genéticas de diagnóstico incluyen:

Pruebas moleculares: Determinan el orden del ADN de los bloques de construcción (nucleótidos) en el código genético de una persona, un proceso llamado secuenciación

de ADN. El propósito de estas pruebas es identificar cambios genéticos que puedan causar una afección.

Pruebas cromosómicas: Analizan cromosomas enteros o grandes extensiones de ADN para identificar cambios a larga escala, como copias extras o faltantes de un cromosoma (trisomía o monosomía, respectivamente) o anomalías de largos segmentos de cromosomas, que subyacen ciertas afecciones genéticas.

Para más información acerca de las diferencias entre pruebas genéticas de
detección y de diagnóstico: Información adicional acerca de evaluación del recién nacido (<https://medlineplus.gov/spanish/newbornscreening.html>).

15 ¿En qué se diferencian las pruebas genéticas en un entorno de investigación de las pruebas genéticas clínicas?

Las principales diferencias entre las pruebas genéticas clínicas y las pruebas de investigación son el propósito de la prueba y quién recibe los resultados. Los objetivos de las pruebas de investigación incluyen encontrar genes desconocidos, conocer cómo funcionan los genes, desarrollar pruebas para un futuro uso clínico y mejorar nuestra comprensión de las afecciones genéticas. En general, los resultados de las pruebas realizadas como parte de un estudio de investigación no están disponibles para los pacientes o sus profesionales de la salud. Por otro lado, las pruebas clínicas se realizan para encontrar un trastorno hereditario en un paciente individual o en una familia. Los resultados de una prueba clínica los reciben las personas y pueden usarlos para ayudarles a tomar decisiones sobre atención médica o problemas reproductivos.

Es importante que las personas que estén considerando realizar pruebas genéticas sepan si la prueba está disponible a nivel clínico o de investigación. Las pruebas clínicas y de investigación implican un proceso de consentimiento informado en el que los pacientes aprenden sobre el procedimiento de prueba, riesgos y beneficios, además de las posibles consecuencias.

16 ¿Qué es la secuenciación completa del exoma y la secuenciación completa del genoma?

Determinar el orden de los componentes básicos del ADN (nucleótidos) en el código genético de una persona, conocido como secuenciación del ADN, ha avanzado el estudio de la genética y es una técnica que se utiliza para detectar trastornos genéticos. Dos métodos se utilizan cada vez más en la atención médica y la investigación para identificar variantes genéticas, la secuenciación del exoma completo y la secuenciación del genoma completo. Ambos métodos se basan en nuevas tecnologías que permiten la secuenciación rápida de grandes cantidades de ADN. Estos enfoques se conocen como secuenciación de nueva generación (o secuenciación de próxima generación).

La tecnología de secuenciación original, llamada secuenciación de Sanger (en nombre del científico que la desarrolló, Frederick Sanger), fue un gran avance que ayudó a los científicos a determinar el código genético humano, pero requiere mucho tiempo y es costosa. El método Sanger se ha automatizado para hacerlo más rápido y hoy aún se usa en los laboratorios para secuenciar fragmentos cortos de ADN, pero tomaría años secuenciar todo el ADN de una persona (conocido como genoma). La secuenciación de nueva generación ha acelerado el proceso (solo toma días o semanas para secuenciar un genoma humano), además de reducir su costo.

Con la secuenciación de nueva generación, ahora es posible secuenciar grandes cantidades de ADN, por ejemplo, todas las piezas del ADN de una persona que entregan instrucciones para producir proteínas. Se cree que estas piezas, llamadas exones, constituyen el 1 por ciento del genoma de una persona. Juntos, todos los exones de un genoma se conocen como exoma, y el método de secuenciarlos se conoce como secuenciación del exoma completo. Este método permite identificar variaciones en la región codificadora de proteínas de cualquier gen, en lugar de solo unos pocos genes seleccionados. Debido a que la mayoría de las mutaciones conocidas que causan enfermedades ocurren en los exones, se piensa que la secuenciación del exoma completo es un método eficaz para identificar posibles mutaciones causantes de enfermedades.

Sin embargo, los investigadores han descubierto que las variaciones del ADN fuera de los exones también pueden afectar la actividad genética y la producción de proteínas, lo que puede provocar trastornos genéticos. La secuenciación completa del exoma puede pasar por alto estas variaciones. Por ello, otro método, llamado secuenciación del genoma completo, determina el orden de todos los nucleótidos en el ADN de una persona y puede encontrar variaciones en cualquier parte del genoma.

Si bien se pueden identificar muchos más cambios genéticos con la secuenciación del exoma completo y del genoma completo que con la secuenciación de genes seleccionados, se desconoce la importancia de gran parte de esta información. Debido a que no todos los cambios genéticos afectan la salud, es difícil saber si las variantes identificadas están involucradas en el trastorno de interés. En ocasiones, una variante identificada se asocia con un trastorno genético diferente que aún no ha sido diagnosticado (estos se denominan hallazgos secundarios o incidentales).

17 ¿Qué son los hallazgos secundarios de las pruebas genéticas?

Los hallazgos secundarios son resultados de pruebas genéticas que entregan información sobre cambios (variantes) en un gen no relacionado con el propósito principal de la prueba.

Cuando un médico solicita una prueba genética para encontrar la causa genética de una afección particular, a menudo la prueba secuenciará uno o algunos genes que parecen estar más asociados con el conjunto de signos y síntomas de esa persona. Sin embargo, si sus signos y síntomas no tienen una causa genética obvia, un médico puede solicitar una prueba que secuencie todas las partes del ADN de una persona que entregan instrucciones para producir proteínas (llamado exoma) o una prueba que secuencie todos los bloques de construcción de ADN (nucleótidos), o genoma. Estas pruebas se conocen como secuenciación del exoma completo y secuenciación del genoma completo, respectivamente.

Se pueden identificar muchos más cambios genéticos con la secuenciación del exoma y el genoma completo que secuenciando solo uno o pocos genes. En ocasiones, la prueba encuentra una variante que está asociada con una afección diferente a aquella para la que se indicó originalmente la prueba. A esto se le llama hallazgo secundario. Es posible que algunas personas con un hallazgo secundario aún no tengan ninguno de los síntomas asociados con la afección, pero pueden estar en riesgo de desarrollarla más adelante en la vida. Por ejemplo, es posible que una persona con una variante del gen *BRCA1*, que se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama y de ovario, no haya desarrollado cáncer. Otras personas con hallazgos secundarios pueden tener una afección médica conocida como colesterol extremadamente alto, pero reciben resultados que indican una causa genética para esa afección, como una variante en el gen *LDLR*.

En 2013 (de nuevo en 2017), y en 2021; el Colegio Estadounidense de Genética y Genómica Médica (ACMG, por sus siglas en inglés) recomendó que todos los laboratorios que realizan pruebas de secuenciación del exoma completo y del genoma completo reporten hallazgos secundarios particulares, además de cualquier variante relacionada con el propósito principal de la prueba. En las recomendaciones actualizadas de 2021, el ACMG propuso una lista de 73 genes que están asociados con una variedad de afecciones, desde cáncer hasta enfermedades cardíacas. Los 59 genes para los que se informan hallazgos secundarios se eligieron porque están asociados con afecciones que tienen un conjunto definible de características clínicas, la posibilidad de un diagnóstico temprano, una prueba genética clínica confiable y una intervención o tratamiento efectivo. La idea de informar estos hallazgos secundarios a un individuo es entregarle un beneficio médico al prevenir o manejar mejor las afecciones de salud. Se sabe que las variantes que se informan causan enfermedades. No se informan las variantes de importancia desconocida y cuyo papel en la enfermedad en el momento actual aún no está claro.

La información entregada por los hallazgos secundarios puede ser muy importante, ya

que puede ayudar a prevenir la aparición de una enfermedad o guiar el manejo de los signos y síntomas si la enfermedad se desarrolla o ya está presente. Sin embargo, como ocurre con cualquier tipo de diagnóstico médico, la noticia de un posible problema de salud inesperado puede causar costos de salud adicionales y estrés para las personas y sus familias. Sobre la base de hallazgos secundarios, se pueden recomendar pruebas adicionales para confirmar los resultados, pruebas de detección en curso o atención preventiva. Los individuos que reciben la secuenciación del exoma completo o del genoma completo pueden elegir “optar por no participar” del análisis de los 73 genes de hallazgo secundario y no recibir resultados de variantes. A medida que la secuenciación del exoma completo y del genoma completo se vuelve más común, es importante que las personas comprendan qué tipo de información pueden conocer y cómo puede afectar su atención médica.

Artículos de revistas científicas para lectura adicional (en inglés)

Robert C. Green MD, MPH, Jonathan S. Berg MD, PhD, Wayne W. Grody MD, PhD, Sarah S. Kalia ScM, CGC, Bruce R. Korf MD, PhD, Christa L. Martin PhD, FACMG, Amy L. McGuire JD, PhD, Robert L. Nussbaum MD, Julianne M. O’Daniel MS, CGC, Kelly E. Ormond MS, CGC, Heidi L. Rehm PhD, FACMG, Michael S. Watson PhD, FACMG, Marc S. Williams MD, FACMG & Leslie G. Biesecker MD. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013 Jul;15(7):565-74. doi: 10.1038/gim.2013.73. Epub 2013 Jun 20. PubMed: 23788249. Free full-text article from PubMed Central: 3727274.

Sarah S. Kalia ScM, Kathy Adelman, Sherri J. Bale PhD, Wendy K. Chung MD, PhD, Christine Eng MD, James P. Evans MD, PhD, Gail E. Herman MD, PhD, Sophia B. Hufnagel MD, Teri E. Klein PhD, Bruce R. Korf MD, PhD, Kent D. McKelvey MD, Kelly E. Ormond MS, C. Sue Richards PhD, Christopher N. Vlangos PhD, Michael Watson PhD, Christa L. Martin PhD & David T. Miller MD, PhD ; on behalf of the ACMG Secondary Findings Maintenance Working Group. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2017 Feb;19(2):249-255. doi: 10.1038/gim.2016.190. Epub 2016 Nov 17. PubMed: 27854360.

Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, Stewart DR, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ, Gollob MH, Harrison SM, Hershberger RE, McKelvey K, Richards CS, Vlangos CN, Watson MS, Martin CL; ACMG Secondary Findings Working Group. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021 May 20. doi: 10.1038/s41436-021-01172-3. Epub ahead of print. PMID: 34012068.

18 ¿Qué son las pruebas prenatales no invasivas y qué trastornos pueden detectar?

La prueba prenatal no invasiva, o examen prenatal no invasivo, es un método para determinar el riesgo de que el feto nazca con ciertas anomalías genéticas. Esta prueba analiza pequeños fragmentos de ADN que circulan en la sangre de una mujer embarazada. A diferencia de la mayoría del ADN, que se encuentra dentro del núcleo de una célula, estos fragmentos flotan libremente y no están dentro de las células. También se le conoce como ADN fetal libre, ADN fetal en células libres o ADN fetal libre en sangre (cfDNA, por sus siglas en inglés). En general, estos pequeños fragmentos contienen menos de 200 bloques de construcción de ADN (pares de bases) y aparecen cuando las células mueren y se descomponen y su contenido se libera en el torrente sanguíneo, incluyendo el ADN.

Durante el embarazo, el torrente sanguíneo de la madre contiene una mezcla de ADN fetal libre que proviene de sus células y de células de la placenta. La placenta es un tejido del útero que une al feto con el suministro de sangre de la madre. Estas células se liberan al torrente sanguíneo de la madre durante el embarazo. El ADN de las células placentarias suele ser idéntico al del feto. El análisis de ADN fetal libre de la placenta presenta una oportunidad para la detección temprana de ciertas anomalías genéticas sin dañar al feto.

Con mayor frecuencia, la prueba prenatal no invasiva se usa para buscar trastornos cromosómicos causados por la presencia de una copia extra o faltante de un cromosoma (aneuploidía). La prueba prenatal no invasiva busca principalmente síndrome de Down (trisomía 21, causada por un cromosoma 21 adicional), trisomía 18 (causada por un cromosoma 18 adicional), trisomía 13 (causada por un cromosoma 13 adicional) y copias adicionales o faltantes del cromosoma X y cromosoma Y (cromosomas sexuales). Qué tan precisa es la prueba varía según el trastorno.

La prueba prenatal no invasiva puede incluir la detección de trastornos cromosómicos adicionales causados por secciones faltantes (eliminadas) o dobles (duplicadas) de un cromosoma. La prueba prenatal no invasiva está comenzando a usarse para detectar trastornos genéticos causados por cambios (variantes) en genes individuales. A medida que la tecnología mejora y baja el costo de las pruebas genéticas, los investigadores esperan que la prueba prenatal no invasiva esté disponible para muchas otras afecciones genéticas.

Se considera que la prueba es no invasiva porque requiere extraer sangre solo de la mujer embarazada y no representa ningún riesgo para el feto. La prueba prenatal no invasiva es un examen de detección, es decir, no entrega una respuesta definitiva sobre si un feto tiene o no un trastorno genético. La prueba solo puede estimar si el riesgo de tener ciertas afecciones aumenta o disminuye. En algunos casos, el resultado de una prueba prenatal no invasiva indica un mayor riesgo de un problema genético cuando el feto en realidad no está afectado (falso positivo), o los resultados indican un menor riesgo de una anomalía genética cuando el feto sí está afectado (falso negativo). Debido a que la prueba prenatal no invasiva analiza el ADN fetal libre tanto fetal como

materno, la prueba puede detectar una afección genética en la madre.

Debe haber suficiente ADN fetal libre en el torrente sanguíneo de la madre para poder identificar anomalías cromosómicas del feto. La proporción de ADN fetal libre en la sangre materna que proviene de la placenta se conoce como fracción fetal. En general, la fracción fetal debe estar por encima del 4 por ciento, lo que típicamente ocurre alrededor de la décima semana de embarazo. Una fracción fetal baja puede provocar la imposibilidad de realizar la prueba o un resultado falso negativo. Las causas de una fracción fetal baja incluyen pruebas demasiado tempranas en el embarazo, errores de muestreo, obesidad materna y anomalías fetales.

Existen múltiples métodos de prueba prenatal no invasiva para analizar ADN fetal libre en la sangre. Para determinar la aneuploidía cromosómica, el método más común es contar todos los fragmentos de ADN fetal libre (tanto fetales como maternos). Si el porcentaje de estos fragmentos de cada cromosoma es el esperado, entonces el feto tiene un menor riesgo de tener una afección cromosómica (la prueba tiene un resultado negativo). Si el porcentaje de fragmentos de ADN fetal libre de un cromosoma en particular es mayor de lo esperado, entonces el feto tiene una mayor probabilidad de tener una afección de trisomía (resultado positivo de la prueba). Un resultado positivo de detección indica que se deben realizar más pruebas (llamadas pruebas de diagnóstico, porque se utilizan para diagnosticar una enfermedad) para confirmar el resultado.

Artículos de revistas científicas para lectura adicional (en inglés)

Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2015 Sep;126(3):e31-7. doi: 10.1097/AOG.0000000000001051. PubMed: 26287791.

Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, Chitty LS, Fellmann F, Forzano F, Hall A, Henneman L, Howard HC, Lucassen A, Ormond K, Peterlin B, Radojkovic D, Rogowski W, Soller M, Tibben A, Tranebjærg L, van El CG, Cornel MC. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. Summary and recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2015 Apr 1. doi: 10.1038/ejhg.2015.56. [Epub ahead of print] PubMed: 25828867.

Goldwaser T, Klugman S. Cell-free DNA for the detection of fetal aneuploidy. *Fertil Steril.* 2018 Feb;109(2):195-200. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.019. PubMed: 29447662.

Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, Klugman S, Watson MS. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2016 Oct;18(10):1056-65. doi: 10.1038/gim.2016.97. Epub 2016 Jul 28. PubMed: 27467454. Rose NC, Kaimal AJ, Dugoff L, Norton ME; American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal

Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. Obstet Gynecol. 2020 Oct; 136(4):e48-e69. doi: 10.1097/AOG.0000000000004084. PubMed: 32804883. Skrzypek H, Hui L. Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and single gene disorders. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Jul;42:26-38. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.02.007. Epub 2017 Feb 28. PubMed: 28342726.

Para obtener más información sobre prueba prenatal no invasiva:

Prueba de laboratorio de MedlinePlus: Prueba de ADN fetal libre (<https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-adn-fetal-libre/>)

Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) Eunice Kennedy Shriver: ¿Cómo diagnostican defectos de nacimiento los proveedores de atención médica? (<https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/birthdefects/informacion/diagnostica>)

Sociedad Nacional de Consejeros Genéticos: Embarazo y planificación familiar (<https://sp.aboutgeneticcounselors.com/RAZONES-PARA-CONSULTAR-A-UN-CONSEJERO-GEN%C3%89TICO/Embarazo-y-planificaci%C3%B3n-familiar>)

19 ¿Qué es el ADN tumoral circulante y cómo se usa para diagnosticar y tratar el cáncer?

El ADN tumoral circulante (ADNct o ADN circulante tumoral) se encuentra en el torrente sanguíneo y se refiere al ADN que proviene de células cancerosas y tumores. La mayor parte del ADN se encuentra dentro del núcleo de una célula. A medida que crece un tumor, las células mueren y son reemplazadas por otras nuevas. Las células muertas se descomponen y su contenido, incluido el ADN, se libera al torrente sanguíneo. El ADNct son pequeñas piezas de ADN, que en general comprenden menos de 200 bloques de construcción (nucleótidos) de largo.

La cantidad de ADNct varía entre las personas y depende del tipo de tumor, su ubicación y, para los tumores cancerosos, la etapa del cáncer.

La detección de ADNct puede ser útil para:

- Detectar y diagnosticar un tumor: Debido a que el ADN del tumor ha pasado por varios cambios genéticos (variantes), lo que lleva al desarrollo del tumor, el ADNct no coincide con exactitud con el ADN de la persona. Encontrar ADN con diferencias genéticas ayuda a la detección de tumores. El diagnóstico del tipo de tumor mediante el ADNct puede disminuir la necesidad de obtener una muestra del tejido tumoral (biopsia del tumor), lo que puede ser complejo cuando un tumor es de difícil acceso, como es el caso de un tumor cerebral o pulmonar
- Orientar el tratamiento específico para el tumor: El análisis del genoma de las células tumorales mediante ADNct puede ayudar a los profesionales de la salud a determinar qué tratamiento será más eficaz. Sin embargo, la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. para las pruebas de ADNct para personalizar el tratamiento del cáncer es limitada en la actualidad
- Seguimiento del tratamiento: Una disminución en la cantidad de ADNct sugiere que el tumor se está reduciendo y el tratamiento está funcionando
- Seguimiento de periodos sin síntomas (remisión del cáncer): La falta de ADNct en el torrente sanguíneo indica que el cáncer no ha regresado

Artículos de revistas científicas para lectura adicional (en inglés)

Merker JD, Oxnard GR, Compton C, Diehn M, Hurley P, Lazar AJ, Lindeman N, Lockwood CM, Rai AJ, Schilsky RL, Tsimberidou AM, Vasalos P, Billman BL, Oliver TK, Bruinooge SS, Hayes DF, Turner NC. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 1;36(16):1631-1641. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8671. Epub 2018 Mar 5. PubMed: 29504847.

Stewart CM, Kothari PD, Mouliere F, Mair R, Somnay S, Benayed R, Zehir A, Weigelt B, Dawson SJ, Arcila ME, Berger MF, Tsui DW. The value of cell-free DNA for molecular pathology. *J Pathol*. 2018 Apr;244(5):616-627. doi: 10.1002/path.5048. Epub 2018 Mar

12. PubMed: 29380875.