

# Cribado prenatal para la detección del síndrome de Down mediante el análisis de ADN fetal en sangre materna

## Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
de Tecnologías Sanitarias y Productos de Salud



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD



# Cribado prenatal para la detección del síndrome de Down mediante el análisis de ADN fetal en sangre materna

## Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



**EUSKO JAURLARITZA**  
**GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2016

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red Bibliotekak del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.net/webOpac>

Edición: 1º, octubre 2016

Internet: [www.euskadi.eus/publicaciones](http://www.euskadi.eus/publicaciones)

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad  
Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco  
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Ipar, S. Coop.  
Zurbaran, 2-4 (bajo) — 48007 Bilbao

NIPO: 680-16-065-6

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA) en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

**Bayón Yusta JC, Orruño Aguado E, Portillo Villares MI, Asua Batarrita J.** Cribado prenatal para la detección del síndrome de Down mediante el análisis de ADN fetal en sangre materna. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2016. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.**



## Índice de autores

**Juan Carlos Bayón Yusta.** Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

**Estibalitz Orruño Aguado.** Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

**María Isabel Portillo Villares.** Coordinadora Programa de cribado Cáncer Colorrectal y Prenatal en Osakidetza. Servicio Vasco de Salud - Osakidetza. Bilbao (Bizkaia).

**José Asua Batarrita.** Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

## Revisión del Informe

**María Antonia Ramos Arroyo.** Servicio de genética. Complejo hospitalario de Navarra-Hospital Virgen del Camino. Pamplona (Navarra).

**Javier Arenas Ramírez.** Jefe de sección de obstetricia del Hospital de Cabueñes y responsable de la consulta de embarazos de alto riesgo por su especialización en el diagnóstico prenatal. Gijón (Asturias).

**Salvador Peiró Moreno.** Subdirector General d'Investigació i Innovació. Direcció General d'Investigació, Innovació, Tecnologia i Qualitat. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. València.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con este estudio de investigación.

## Coordinación del proyecto

**Desarrollo científico y coordinación técnica:** Juan Carlos Bayón Yusta, Estibalitz Orruño Aguado y José Asua Batarrita (Osteba) junto con María Isabel Portillo Villares (Osakidetza).

**Documentalista:** Lorea Galnares Cordero (Osteba).

**Coordinación y gestión administrativa:** Rosana Fuentes Gutiérrez (Osteba).

**Edición y difusión:** María Asunción Gutiérrez Iglesias, Iñaki Gutiérrez Ibarluzea, Ana Belén Arcellares Díez y Eva Reviriego Rodrigo (Osteba).

## Autor para correspondencia:

**Juan Carlos Bayón Yusta:** [jc-bayon@euskadi.eus](mailto:jc-bayon@euskadi.eus)

# Índice

<b>Abreviaturas</b>	11
<b>Resumen estructurado</b>	13
<b>Laburpen egituratua</b>	19
<b>Structured summary</b>	25
<b>I. Introducción</b>	31
I.1. Descripción de la patología objeto de estudio	31
I.2. Prevalencia de la enfermedad	32
I.3. Detección de la trisomía 21	35
I.3.1. El análisis genético de comprobación tras la prueba invasiva	35
I.3.2. Estrategias de cribado del síndrome de Down mediante marcadores séricos y ecográficos	36
I.3.3. Test prenatales no-invasivos mediante ADN fetal libre en sangre materna	39
I.4. Cuestiones por aclarar antes de la incorporación de los TPNI al diagnóstico prenatal	44
I.5. Justificación del proyecto de investigación	46
<b>II. Objetivos</b>	47
II.1. Objetivos generales	47
II.2. Objetivos específicos	47
II.3. Preguntas de investigación	48
<b>III. Metodología</b>	49
<i>Metodología para el objetivo 1:</i>	
III.1. Búsqueda bibliográfica	49
<i>Metodología para el objetivo 2:</i>	
III.2. Perspectiva del estudio económico	51
III.3. Horizonte temporal	51
III.4. Modelo de decisión analítico	51

III.5. Descripción de las intervenciones a comparar	53
III.5.1. Cribado prenatal del 1.º y 2.º trimestre (estrategia de cribado actual)	53
III.5.2. TPNI como prueba contingente	56
III.5.3. TPNI como prueba de cribado de primera línea	57
III.6. Población	58
III.7. Variables incluidas en el modelo	60
III.7.1. Cribado del 1.º y 2.º trimestre	60
III.7.2. Test prenatales no-invasivos (TPNI)	61
III.7.3. Técnicas invasivas	62
III.7.4. Interrupción voluntaria del embarazo	63
III.7.5. Abortos espontáneos	63
III.7.6. Otras asunciones	63
III.8. Análisis económico	65
III.8.1. Análisis de sensibilidad	65
<b>IV. Resultados</b>	69
IV.1. Evidencia sobre la precisión de los TPNI para la detección del síndrome de Down	69
IV.2. Resultados de la evaluación económica para los tres procedimientos de cribado a estudio	71
IV.3. Análisis económico	74
IV.4. Análisis de sensibilidad	75
IV.4.1. Variación del precio del TPNI	75
IV.4.2. Variación de la cobertura para el TPNI	77
IV.4.3. Variación del punto de corte de riesgo para el cribado actual	79
IV.4.4. Análisis de sensibilidad bivalente: variación en el precio y en la cobertura para los TPNI	81
<b>V. Discusión</b>	85
V.1. Fortalezas y limitaciones del estudio	92
<b>VI. Conclusiones</b>	95
<b>VII. Referencias</b>	97
<b>VIII. Anexos</b>	111
Anexo VIII.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica	111
Anexo VIII.2. Resultados de la búsqueda bibliográfica	116
Anexo VIII.3. Revisiones excluidas y motivos de exclusión	117

# Abreviaturas

- ADN:** Ácido desoxirribonucleico.
- AFP:** Alfa-fetoproteína.
- AVAC:** Años de vida ganados ajustados por calidad.
- $\beta$ -GCH:** Fracción libre de la subunidad beta de la hormona gonadotropina coriónica humana.
- BVC:** Biopsia Vellosidad Corial.
- BVC-TC:** Biopsia Vellosidad Corial Transcervical.
- BVC-TA:** Biopsia Vellosidad Corial Transabdominal.
- cffDNA:** Cell free fetal DNA (ADN fetal libre).
- CRL:** Longitud cráneo-caudal.
- CSS:** Chromosome-selective sequence analysis.
- DANSR:** Digital analysis of selected regions (análisis digital de las regiones seleccionadas).
- EUSTAT:** Instituto Vasco de Estadística.
- GRD:** Grupo Relacionado por el Diagnóstico.
- IMC:** Índice de masa corporal.
- IVE:** Interrupción voluntaria del embarazo.
- mARN:** Ácido ribonucleico mensajero.
- MPS:** Massively parallel sequencing (secuenciación masiva en paralelo).
- MPSS:** Massively parallel shotgun sequencing.
- MS:** Mass spectrometry (espectrometría de masas).
- PAPP-A:** Proteína plasmática A asociada a embarazo.
- RCEI:** Ratio coste-efectividad incremental.
- PCP:** Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down y otras Anomalías Cromosómicas del País Vasco.
- PCR:** Polymerase Chain Reaction (Reacción en cadena de la polimerasa).

- SD:** Síndrome de Down.
- SNP:** Single nucleotide polymorphism-only analysis (análisis del polimorfismo de un solo nucleótido).
- SNS:** Sistema Nacional de Salud.
- TMPS:** Targeted massively parallel sequencing (secuenciación masiva en paralelo dirigida).
- TI:** Técnicas invasivas.
- TN:** Translucencia nugal.
- TPNI:** Test prenatal no-invasivo. Es conveniente aclarar que, en realidad, todos los test de cribado pueden considerarse TPNI, a pesar de que clásicamente únicamente se haya atribuido esta denominación al análisis de ADN fetal en sangre materna.
- T18:** Trisomía en el cromosoma 18.
- T13:** Trisomía en el cromosoma 13.
- T21:** Trisomía en el cromosoma 21.
- VPP:** Valor predictivo positivo.

# Resumen estructurado

**Título:** Cribado prenatal para la detección del síndrome de Down mediante el análisis de ADN fetal en sangre materna.

**Autores:** Bayón Yusta JC, Orruño Aguado E, Portillo Villares MI, Asua Batarrita J.

**Palabras clave:** síndrome de Down, trisomía 21, anomalías cromosómicas, cribado prenatal, ADN fetal libre, test prenatal no-invasivo, TPNI, análisis coste-efectividad.

**Fecha:** julio de 2016.

**Páginas:** 117.

**Referencias:** 129.

## Introducción

El síndrome de Down (SD) es una enfermedad genética resultante de la trisomía del cromosoma 21 (T21) que supone un importante problema de salud, dado que representa el trastorno cromosómico más frecuente, el síndrome malformativo más común y la primera causa genética de discapacidad cognitiva. El cuadro clínico del SD tiene un compromiso sistémico y provoca alteraciones características en distintos órganos y aparatos que aumentan morbilidad y mortalidad en estos pacientes. El SD afecta a 1 por cada 800 nacidos vivos, aumentando dicho riesgo con la edad de la madre hasta 1 por cada 20 nacimientos en madres con 45 años.

En la mayoría de los países con renta media-alta se oferta el cribado prenatal para la detección del SD y otras aneuploidías dentro de los cuidados rutinarios prenatales. En la actualidad, existen distintas estrategias de cribado que incluyen marcadores serológicos con marcadores ecográficos y permiten calcular el riesgo de SD. El análisis de ADN fetal en sangre materna, también denominado test prenatal no-invasivo (TPNI), supone una tecnología emergente y una posible alternativa a considerar como complemento o sustituto de los cribados bioquímicos utilizados en la actualidad para detección del SD.

Los estudios más recientes muestran una elevada tasa de detección de los TPNI y una consiguiente disminución del empleo de técnicas invasivas (TI) de confirmación diagnóstica, como la amniocentesis o la biopsia corial, evitando pérdidas fetales y complicaciones derivadas de las mismas. Los TPNI se han extendido con rapidez en el ámbito de la medicina materno-fetal en los últimos años. La prueba se realiza normalmente entre las semanas 10 y 22 de gestación y solo requiere una pequeña extracción de sangre de la madre. Sin embargo, es necesario esclarecer la precisión diag-

nóstica de estas nuevas técnicas de detección no-invasivas en base a la evidencia científica de alta calidad derivada de las últimas investigaciones y evaluar los costes y las consecuencias de la implementación de los TPNI en estrategias de cribado prenatal para la detección del SD.

### **Objetivos del estudio**

1. Describir la precisión diagnóstica (sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos) y la validez analítica (tasa de fallos) de los test prenatales basados en el análisis de ADN fetal libre en sangre materna para la detección de la T21.

2. Realizar un análisis económico comparando la aplicación de la nueva tecnología de detección del SD utilizando ADN fetal libre en sangre materna al diagnóstico prenatal, con los procedimientos de cribado y diagnóstico prenatal que se aplican actualmente en el País Vasco.

### **Metodología**

El objetivo N.º 1 se abordó en formato *overview*, mediante revisión narrativa de la literatura científica. La evidencia sobre la precisión de los TPNI se obtuvo a partir de dos recientes meta-análisis de alta calidad metodológica.

Para la consecución del objetivo N.º 2, se realizó un análisis económico desde la perspectiva del financiador del Sistema Nacional de Salud con la finalidad de comparar diferentes estrategias de cribado prenatal para la detección del SD en una población general de mujeres embarazadas. Se desarrolló un modelo de decisión analítico (árbol de decisión), basado en un modelo belga desarrollado por Hulstaert y cols., para evaluar los costes y las consecuencias comparando el cribado prenatal actual, los TPNI como prueba de contingencia en casos de alto riesgo y los TPNI como prueba de cribado de primera línea (*i.e.*, substituyendo las pruebas del cribado actual). La medida de resultado principal fue el número de casos de SD detectados. Otras medidas de resultado calculadas fueron: el número total de mujeres a las que se les realizaría el cribado actual, el número total mujeres a las que se les realizarían los TPNI, el número de pruebas de TPNI con resultado positivo, el número de TI realizadas y el número de abortos involuntarios relacionados con las TI para confirmar el diagnóstico. Para cada procedimiento se calcularon los costes sanitarios directos totales relacionados con el cribado. Se excluyeron los embarazos gemelares del modelo. Se realizó un análisis económico para determinar cuál de las estrategias de cribado analizadas era más coste-efectiva mediante el cálculo del ratio coste-efectividad incremental. Asimismo, se realizaron análisis de sensibilidad

univariante y bivariante para explorar el efecto que podría tener sobre el análisis económico una variación del coste de los TPNI, del punto de corte de riesgo para el SD cuando los TPNI se emplearon como prueba contingente y de la cobertura de cribado prenatal cuando los TPNI se utilizaron como prueba primaria.

**Análisis económico:**  SÍ  NO **Opinión de expertos:**  SÍ  NO

## Resultados

La sensibilidad agrupada para el SD derivada de 40 estudios (n=203.346) fue del 99,3% (IC 95%: 98,9% a 99,6%) y la especificidad agrupada fue del 99,9% (IC 95%: 99,9% a 100%). Las estimaciones de la sensibilidad agrupada fueron un 1,4% superiores en la población de alto riesgo en comparación con la población obstétrica general para el SD. La precisión de los TPNI estimada en la población obstétrica de alto riesgo, fue de 324 casos de SD detectados en 10.000 embarazos, con nueve casos no detectados y 31 falsos positivos. Por consiguiente, el 91% de los embarazos de alto riesgo con resultados positivos en los TPNI tendrán SD. En la población obstétrica general, el valor predictivo positivo fue inferior. Así, en 100.000 embarazos en la población obstétrica general, se detectarán 417 casos de SD, con 18 casos no detectados y 94 falsos positivos. Por lo tanto, el 82% de los embarazos en población general con resultados de TPNI positivos tendrán SD. La sensibilidad fue superior en embarazos únicos en comparación con embarazos gemelares (97,7% vs 89,4%), pero, como es de esperar, no se observaron grandes variaciones en la especificidad (99,8% vs 99,6%). La tasa de fallo analítico (fallo de los TPNI) varió entre el 0% y el 12,7%. En otro meta-análisis en el que se incluyeron 21 estudios sobre el rendimiento diagnóstico de los TPNI para la detección del SD en embarazos únicos (n=22.659) la tasa de detección y tasa de falsos positivos ponderadas agrupadas fueron del 99,2% (IC 95%: 98,5% a 99,6%) y del 0,09% (IC 95%: 0,05% a 0,14%), respectivamente.

Los resultados del modelo señalan que para el caso base, en el que el punto de corte es  $\geq 1:270$ , los TPNI como prueba contingente en comparación con el programa de cribado prenatal actual, detectan dos casos menos de SD (269 vs 271) y ocasionan un menor número de abortos involuntarios relacionados con las TI (4 vs 23) a un coste ligeramente menor (8.111.351 € vs 8.901.872 €), lo que hace que no pueda considerarse una opción coste-efectiva. Cuando se establece el punto de corte de riesgo en 1:500 o 1:1.000 para los TPNI como prueba contingente, el número de casos detectados de SD, al igual que su coste aumenta, manteniéndose similar el número de abortos relacionados con las TI. El análisis coste-efectividad indicó que

cuando se compara frente a la prueba de cribado prenatal actual, podría ser una estrategia coste-efectiva (61.763 € o 256.123 € por caso extra de SD detectado, respectivamente).

Los TPNI como prueba primaria comparado con el cribado prenatal actual, detectan un mayor número de casos de SD (296 vs 271) y ocasionan un menor número de abortos involuntarios relacionados con las TI (5 vs 23), a un coste substancialmente superior (41.395.645 € vs 8.901.872 €). El análisis coste-efectividad indicó que cuando se compara los TPNI como prueba de cribado primaria frente al cribado actual, la primera alternativa es más cara y más efectiva. El coste incremental fue de 1.299.763 € por caso extra de SD detectado.

Finalmente, la comparación entre los TPNI como prueba de cribado primaria frente a los TPNI como prueba contingente mostró que la primera alternativa es más cara y más efectiva, con un coste incremental de 1.232.763 € por caso extra de SD detectado.

El análisis de sensibilidad univariante mostró que una disminución en el precio de los TPNI de 550 € (caso base) a 150 € o a 76 €, ocasionaría una disminución en el coste del programa de cribado prenatal tanto cuando los TPNI se utilizan como prueba contingente o como prueba primaria de cribado. Así para el primer caso, a un precio de 150 € o de 76 €, el coste del programa de cribado disminuye en un 16,16% o en un 19,15%, respectivamente, mientras que para el segundo caso la disminución es de un 70,48% o de un 83,51%, respectivamente. A un precio para los TPNI de 76 €, el programa de cribado prenatal de SD cuando los TPNI se utilizan como prueba primaria de cribado es dominante, es decir es más efectivo y ahorra costes, frente al cribado prenatal actual y es coste-efectivo frente a los TPNI como prueba contingente (9.869 € por caso extra de SD detectado).

El análisis de sensibilidad univariante cuando aumenta la cobertura de cribado al 89,97% en el programa de cribado con TPNI como prueba primaria frente al cribado actual mostró unos resultados similares a los del caso base, con mayor número de casos de SD detectados (341 vs 271), menor número de abortos involuntarios relacionados con las TI (5 vs 23) y a un coste muy superior (47.524.533 € vs 8.901.872 €). La modificación conjunta del precio de los TPNI y de la tasa de cobertura (análisis bivariante), no varía los resultados expuestos anteriormente.

## **Discusión y conclusiones**

La evidencia de alta calidad indica que, a pesar de su elevada precisión, los TPNI no pueden considerarse diagnósticos para el SD y se deben confirmar los casos con resultados positivos mediante el análisis genético

subsiguiente a las pruebas invasivas, como la amniocentesis o la biopsia corial, con el fin de confirmar la presencia de la T21. No obstante, en embarazos únicos, el rendimiento de cribado de los TPNI para la el SD es superior al resto de estrategias de cribado que combinan la edad materna y los marcadores séricos y ecográficos.

La principal fortaleza del análisis económico es que el modelo se ha construido en base a datos reales obtenidos del registro del Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down y otras Anomalías Cromosómicas (PCP) del País Vasco, puesto en marcha en 2009.

La utilización de los TPNI como prueba contingente en un programa de cribado de SD, para un punto de corte de riesgo  $\geq 1:270$  y un precio por TPNI de 550 €, aunque no detecta más casos de T21, lo que la convierte en una opción no coste-efectiva, parece ofrecer algún beneficio frente al cribado actual dado que disminuye el número de casos de abortos involuntarios relacionados con las TI. Una disminución hasta un punto de corte de riesgo  $\geq 1:500$ , ocasionaría un mayor número de casos de SD detectados, a un coste un 4% superior, por lo que podría convertirse en una alternativa coste-efectiva.

La utilización de los TPNI como prueba primaria en un programa de cribado de SD, a un precio por TPNI de 550 €, parece ofrecer beneficios frente al cribado actual con punto de corte  $\geq 1:270$ , debido a que aumenta el número de casos de SD detectados y disminuyen los casos de abortos involuntarios relacionados con las TI, aunque todo ello a un coste muy superior. Para que sea una alternativa coste-efectiva con respecto al cribado que se realiza hoy en día en el País Vasco, su precio debería disminuir hasta ser similar al de las pruebas de cribado actual.

Este informe aborda el cribado prenatal del SD exclusivamente, por lo que no se analizan otras cromosomopatías y anomalías congénitas, aunque puedan ser también detectadas prenatalmente mediante esta nueva técnica.



# Laburpen egituratua

**Izenburua:** Jaio aurreko baheketa Down sindromea detektatzeko amaren odolari egindako ADN fetalaren analisi bidez.

**Egileak:** Bayón Yusta JC, Orruño Aguado E, Portillo Villares MI, Asua Batarrita J.

**Gako-hitzak:** Down sindromea, 21. kromosomaren trisomia, anomalia kromosomikoak, jaio aurreko baheketa, ADN fetal askea, jaio aurreko test ez-inbaditzaileak, koste-eraginkortasun analisia.

**Data:** 2016ko uztaila.

**Orrialdeak:** 117.

**Erreferentziak:** 129.

## Sarrera

Down sindromea 21. kromosomaren trisomiak eragindako gaixotasun genetikoa da, osasun arazo larria dena, nahasmendu kromosomiko eta malformazio sindrome ohikoena izateaz gain, desgaitasun kognitiboaren lehendabiziko kausa baita. Down sindromearen koadro klinikoak konpromiso sistemiko bat du eta hainbat organo eta aparatutan berezko alterazioak sortzen ditu pazienteon morbiditate eta hilkortasuna areagotuz. Bizirik jaiotako 800 haurretik 1ek du Down sindromea, baina, aldiz, amak 45 urtetik gora baditu, arriskua asko areagotzen da, 20 haurretik 1ek baitu gaixotasuna.

Errenta ertain-altuko herrialderik gehienetan eskaintzen da Down sindromea eta beste aneuploidia batzuk detektatzeko jaio aurreko baheketa ohiko jaio aurreko zaintzetan. Gaur egun, markatzaile serologikoak eta markatzaile ekografikoak erabiltzen dituzten hainbat baheketa estrategia daude indarrean Down sindromea izateko arriskua kalkulatzeko. Amaren odolean egindako azido desoxirribonukleiko (ADN) fetalaren analisia, jaio aurreko test ez-inbaditzaile ere izendatzen dena, garatzen ari den teknologia bat da, gaur egun Down sindromea detektatzeko egiten diren baheketa biokimikoen ordezko edo osagarri gisa kontuan hartu beharrekoa.

Azken ikerketek erakusten dutenez jaio aurreko test ez-inbaditzaileen detekzio tasa oso altua da, eta, ondorioz, amniozentesia edo korioneko biopsia bezalako teknika inbaditzaileen erabilera murriztea ahalbidetzen du, fetu galerak edota teknikon ondoriozko konplikazioak saihestuz. Jaio aurreko test ez-inbaditzaileak oso azkar hedatu dira azken urteotan amaren eta fetuaren zaintzara bideratutako medikuntzan. Proba normalean haurdunaldiko 10. astetik 22. atera bitartean egiten da, eta berau egiteko nahikoa da amari odol pixka bat ateratzea. Aldiz, beharrezkoa da

oraindik bai teknika ez-inbaditzaile berrion zehaztasun diagnostikoa argitzea azken ikerketetako ebidentzia zientifikoetan oinarrituta, bai Down sindromea detektatzeko jaio aurretiko baheketa estrategietan teknikok ezartzeak dituen kostu eta ondorioak ebaluatzea.

### **Ikerketaren helburuak**

1. Deskribatzea 21. kromosomaren trisomia detektatzeko amaren odolari egindako ADN fetal askearen analisisian oinarritutako jaio aurretiko testen zehaztasun diagnostikoa (sentsibilitatea, espezifikotasuna eta balio prediktibo positibo eta negatiboa) eta baliotasun analitikoa (akats tasa).

2. Analisi ekonomiko bat egitea Down sindromea detektatzeko amaren odolari egindako ADN fetal askearen analisisian oinarritutako jaio aurretiko test berrien aplikazioa eta gaur egun Euskadin erabiltzen diren jaio aurreko diagnostiko eta baheketa prozedurak alderatuz.

### **Metodologia**

Lehen helburua *overview* formatuan gauzatu zen, literatura zientifikoa narratiboki berrikusita. Jaio aurreko test ez-inbaditzaileen zehaztasunaren gaineko ebidentzia berriki egindako kalitate metodologiko altuko bi meta-analisitan oinarrituta lortu zen.

Bigarren helburua lortzeko, analisi ekonomiko bat egin zen, osasun sistema nazionalaren finantzatzailearen ikuspuntutik. Analisiaren xedea haurdun dauden emakumeen populazio orokor batean Down sindromea detektatzeko dauden jaio aurreko baheketa estrategia ezberdinak alderatzea zen. Hala, kostuak eta ondorioak ebaluatzeko erabaki eredu analitiko bat (erabaki zuhaitza) garatu zen Hulstaert eta haren lankideek garutatutako eredu belgikar batean oinarrituta. Balizko hiru aukera alderatzen zituen garatutako ereduak: egungo baheketa eredu, jaio aurreko test ez-inbaditzaileak arrisku altuko kasuetarako kontingentzia proba gisa eta jaio aurreko test ez-inbaditzaileak lehen lerroko baheketa proba gisa (hau da, egungo behaketa probak ordezkatur). Emaizta-neurri nagusia detektatutako Down sindrome kasuen kopurua izan zen. Beste emaitza-neurri batzuk honako hauek izan ziren: egungo baheketa egingo zitzaient emakumeen kopuru totala, jaio aurreko test ez-inbaditzaileak egingo zitzaizkien emakumeen kopuru totala, emaitza positibodun jaio aurreko test ez-inbaditzaileen kopurua, egindako teknika inbaditzaileen kopurua eta diagnostikoa egiaztatzeko teknika inbaditzaileekin lotutako abortuen kopurua. Prozedura bakoitzarentzat baheketarekin lotutako osasun kostu zuzen totalak kalkulatu ziren. Haurdunaldi bikiak eredutik kanpo geratu ziren. Kostu-eraginkortasun inkremental ratioa kalkulaturaz aztertutako baheketa

estrategietatik kostu-eraginkorra zein zen zehazteko analisi ekonomiko bat egin zen. Era berean, aldagai bakarreko eta aldagai biko sentsibilitate analisiak egin ziren analisi ekonomikoarentzat honako aldaketok zein eragin izan zezaketen aztertzeko: jaio aurreko test ez-inbaditzaileen kostua aldatzea, Down sindromearentzat arriskuzko ebaki-puntua aldatzea jaio aurreko test ez-inbaditzaileak proba kontingente gisa erabiltzean eta jaio aurreko baheketaren estaldura aldatzea jaio aurreko test ez-inbaditzaileak proba primario gisa erabiltzean.

**Analisi ekonomikoa:**  BAI  EZ **Adituen iritzia:**  BAI  EZ

### **Emaitzak**

Down sindromearentzat 40 azterketatik ( $n=203.346$ ) deribatutako sentsibilitate taldekatua %99,3 izan zen (%95eko konfiantza-tartea: %98,9tik %99,6ra), eta, espezifikotasuna %99,9 (%95eko konfiantza-tartea: %99,9tik %100era). Down sindromearen kasuan, sentsibilitate taldekatuaren estimazioak %1,4 altuagoak izan ziren arrisku altuko populazioan populazio obstetrikorokorrean baino. Jaio aurreko test ez-inbaditzaileen balioztatutako doitasuna arrisku altuko populazio obstetrikorokorrean da: 10.000 haurdunalditan detektatutako 324 Down sindrome kasu, detektatu gabeko bederatzi kasu eta 31 positibo faltsu. Ondorioz, jaio aurreko test ez-inbaditzaileetan emaitza positiboak ematen dituzten arrisku altuko haurdunaldien %91n fetuak Down sindromea izango du. Populazio obstetrikorokorrean, balio prediktibo positiboa baxuagoa da. Hala, populazio obstetrikorokorreko 100.000 haurdunalditan 417 Down sindrome kasu detektatuko dira, detektatu gabeko 18 kasu izango dira eta 94 positibo faltsu. Ondorioz, jaio aurreko test ez-inbaditzaileetan emaitza positiboak dituzten populazio orokorreko haurdunaldien %82n fetuak Down sindromea izango du. Sentsibilitatea altuagoa izan zen haur bakarreko haurdunaldietan haurdunaldi bikietan baino (%97,7 vs %89,4), baina, espero zitekeen bezala, ez zen aldaketa handirik antzeman espezifikotasunean (%99,8 vs %99,6). Akats analitikoaren tasa (jaio aurreko test ez-inbaditzaileen akatsa), %0 eta %12,7 artekoa izan zen. Haur bakarreko haurdunaldietan Down sindromea detektatzeko jaio aurreko test ez-inbaditzaileen errendimendu diagnostikoaren gaineko 21 azterketa hartu ziren kontutan beste meta-analisi batean ( $n=22.659$ ), honakoak izan ziren hurrenez hurren detekzio tasa eta positibo faltsu tasa haztatu taldekatuak: %99,2 (%95eko konfiantza-tartea: %98,5etik %99,6ra) eta %0,09 (%95eko konfiantza-tartea: %0,05etik %0,14ra).

Ereduaren emaitzek oinarri-kasurako erakusten dutenez (ebaki-puntua  $\geq 1:270$ ), proba kontingente gisa erabilitako jaio aurreko test ez-inba-

ditzaileek egungo baheketa programak baino bi Down syndrome gutxiago detektatzen dituzte (269 vs 271), teknika inbaditzaileen ondorioz gertatutako nahi gabeko abortu kopurua txikiagoa da (4 vs 23) eta kostua ere zertxobait txikiagoa da (8.111.351 € vs 8.901.872 €). Horrenbestez, ezin da aukera kostu-eraginkor gisa hartu. Proba kontingente gisa erabilitako jaio aurreko test ez-inbaditzaileen arriskuzko ebaki-puntua 1:500 edo 1:1.000 mailan ezartzean, bai detektatutako Down syndrome kasuak bai kosteak areagotu egiten dira, teknika inbaditzaileen ondorioz gertatutako abortu kopurua antzekoa den bitartean. Kostu-eraginkortasun analisiak azaleratu bezala, egungo baheketa probekin alderatuta, estrategia kostu-eraginkorra izan liteke (hurrenez hurren, 61.763 € edo 256.123 € detektatutako Down syndrome kasu estra bakoitzeko).

Proba primario gisa erabilitako jaio aurreko test ez-inbaditzaileak egungo baheketa sistemarekin alderatuta, detektatutako Down syndrome kopurua handiagoa da (296 vs 271), teknika inbaditzaileekin lotutako nahi gabeko abortu kopurua txikiagoa (5 vs 23), eta kostua substantzialki handiagoa (41.395.645 € vs 8.901.872 €). Kostu-eraginkortasun analisiak azaleratu bezala, baheketa proba gisa erabilitako jaio aurreko test ez-inbaditzaileak egungo baheketa sistemarekin alderatuta, lehendabiziko aukera garestiagoa eta eraginkorragoa da. Kostu inkrementala 1.299.763 €koa izan zen detektatutako Down syndrome kasu estra bakoitzeko.

Azkenik, baheketa proba primario gisa erabilitako jaio aurreko test ez-inbaditzaileak proba kontingente gisa erabilitako jaio aurreko test ez-inbaditzaileekin alderatuta, lehen aukera garestiagoa eta eraginkorragoa dela egiaztatu zen, kostu inkrementala 1.232.763 €koa izan zelarik detektatutako Down syndrome kasu estra bakoitzeko.

Aldagai bakarreko sentsibilitate analisiak azaleratu zuenez, jaio aurreko test ez-inbaditzaileen prezioa 555 €tik (oinarri-kasua) 150 edo 76 €ra murriztuz gero, jaio aurreko baheketa programaren kostua murriztu egingo litzateke bai jaio aurreko test ez-inbaditzaileak proba kontingente gisa erabiltzean bai baheketa proba primario gisa erabiltzean. Hala, lehen kasuan, prezioa 150 edo 76 eurokoa izanik, baheketa sistemaren prezioa %16,16 edo %19,15 jaisten da hurrenez hurren, eta, bigarren kasuan, %70,48 edo %83,51. Jaio aurreko test ez-inbaditzaileen prezioa 76 eurokoa izanik, test ez-inbaditzaileok proba primario gisa erabiltzean da Down syndromea detektatzeko jaio aurreko baheketa programa dominantea egungo baheketa sistemarekin alderatuta; hau da, eraginkorragoa da eta kostuak murrizten ditu. Test ez-inbaditzaileok proba kontingente gisa erabiltzean baino kostu-eraginkorragoa ere bada (9.869 € detektatutako Down syndrome kasu estra bakoitzeko).

Aldagai bakarrekoko sentsibilitate analisiak azaleratu zuenez, proba primario gisa erabilitako jaio aurreko test ez-inbaditzaileen baheketa estaldura %89,97ra igotzean eta egungo baheketa sistemarekin alderaketa egitean, emaitzak oinarri-kasuan lortutakoen antzerakoak dira. Zehazki, detektatutako Down sindrome kopurua handiagoa da (341 vs 271), teknika inbaditzaileen ondorioz gertatutako nahi gabeko abortu kopurua txikiagoa (5 vs 23) eta kostua askoz handiagoa (47.524.533 € vs 8.901.872 €). Jaio aurreko test ez-inbaditzaileen prezioa eta estaldura tasa batera aldatuta (aldagai biko analisisa), azaldutako emaitzok ez dira aldatzen.

### **Eztabaida eta ondorioak**

Kalitate altuko ebidentziak erakusten duenez, nahiz eta doitasun haundia izan, jaio aurreko test ez-inbaditzaileak ezin dira Down sindromearentzako diagnostiko gisa hartu, eta, ondorioz, emaitza positiboa duten kasuak egiaztatu egin behar dira amniozentesia edo korioneko biopsia bezalako proba inbaditzaileak eginez, horrela 21. kromosomaren trisomia ematen dela baieztatzeko. Hala ere, haur bakarrekoko haurdunaldietan, jaio aurreko test ez-inbaditzaileen baheketa errendimendua altuagoa da Down sindromea detektatzerako garaian, amaren adina eta markatzaile serologikoak eta ekografikoak uztartzen dituzten gainontzeko baheketa estrategiekin lortutakoa baino.

Analisi ekonomikoaren indargune nagusia, eredia 2009an indarrean jarritako Euskal Autonomia Erkidegoko Down sindromearen eta beste anomalia kromosomiko batzuen jaio aurreko baheketarako programaren erregistrotik lortutako datu errealetan oinarrituta eraiki dela da.

Jaio aurreko test ez-inbaditzaileak Down sindromea detektatzeko jaio aurreko baheketa programa batean proba kontingente gisa erabiltzeak, arriskuzko ebaki-puntua  $\geq 1:270$  eta test bakoitzeko prezioa 550 eurokoa izanik, ez du 21. kromosomaren trisomia kasu gehiago detektatzen, eta, ondorioz, aukera ez kostu-eraginkorra da; hori bai, egungo baheketa sistemarekin alderatuta onuraren bat ematen duela dirudi, teknika inbaditzaileen ondorioz gertatutako nahi gabeko abortu kopurua murriztu egiten baita. Arriskuzko ebaki-puntua  $\geq 1:500$  mailara murrizteak detektatutako Down sindrome kopurua areagotuko egingo luke %4 gehiagoko kostuarekin, eta, beraz, aukera kostu-eraginkorra izan liteke.

Jaio aurreko test ez-inbaditzaileak Down sindromea detektatzeko jaio aurreko baheketa programa batean proba primario gisa erabiltzeak, test bakoitzeko prezioa 550 €koa izanik, ebaki-puntua  $\geq 1:270$  mailan jaritzen duen egungo baheketa sistemarekin alderatuta onurak ematen dituela dirudi. Izan ere, Down sindrome kasu gehiago detektatzen dira eta teknika

inbaditzaileekin lotutako nahi gabeko abortu kopurua murriztu egiten da. Hori bai, kostu askoz altuagorekin lortzen da hori. Gaur egun Euskal Autonomia Erkidegoen erabiltzen den baheketa sistemarekin alderatuta aukera kostu-eraginkorra izan dadin, prezioa gutxitu egin beharko litzateke egungo baheketa proben antzekoa izan arte.

Txosten honek Down sindromea detektatzeko jaio aurreko baheketa bakarrik aztertzen du, ez beste sortzetiko kromosomopatia eta anomalia batzuk ere, jaio aurretik detektatu badaitezke ere teknika berri hau erabiltita.

# Structured summary

**Title:** Prenatal screening for Down syndrome through fetal DNA sequencing from maternal blood.

**Authors:** Bayón Yusta JC, Orruño Aguado E, Portillo Villares MI, Asua Batarrita J.

**Key words:** Down syndrome, trisomy 21, chromosome abnormalities, prenatal screening, cell free fetal DNA, non-invasive prenatal tests, NIPT, cost-effectiveness analysis.

**Date:** July 2016.

**Pages:** 117.

**References:** 129.

## Introduction

Down Syndrome (DS) is a genetic disease resulting from the trisomy of chromosome 21 (T21), which represents an important health problem given that it is the most frequent chromosomal disorder, the most common malformative syndrome, and the main genetic cause of cognitive disability. The clinical condition of DS involves a systemic compromise, causing characteristic alterations in different organs and apparatus, which increase morbidity and mortality in these patients. DS affects around 1 in 800 live births, and the risk increases with the advanced maternal age, reaching 1 in 20 live births in 45 year old mothers.

Prenatal screening is offered as part of the routine prenatal care program in the majority of medium-high income countries, for the detection of DS and other aneuploidies. Nowadays, there are several different screening strategies which include serological and sonographic markers allowing the assessment of the risk of DS. The analysis of cell-free fetal DNA present in the maternal blood stream, also called non-invasive prenatal test (NIPT), represents an emerging technology and a possible alternative, which should be taken into consideration as a complement or substitute of the current prenatal screenings based on biochemical markers used for the detection of DS.

Recent studies show a very high detection rate and a subsequent decrease in the use of invasive techniques (IT), such as amniocentesis or corial biopsy, preventing fetal losses and complications derived from such techniques. The use of NIPT has spread quickly in the field of maternal-fetal medicine over the last few years. The test is normally performed between weeks 10 and 22 of gestation and only requires a small extraction of

blood from the mother. However, the diagnostic accuracy of the new non-invasive detection techniques must be clarified, based on high quality scientific evidence derived from the latest research studies and the costs and consequences of the implementation of NIPT within prenatal screening strategies for the detection of DS should be assessed.

### **Objectives of the study**

1. To describe the diagnostic accuracy (sensitivity, specificity and positive and negative predictive values) and the analytical validity (failure rate) of prenatal tests based on the analysis of cell-free fetal DNA in the maternal blood for the detection of T21.
2. To carry out an economic analysis comparing the application of the new DS detection technology, using cell-free fetal DNA in maternal blood in prenatal diagnosis, with the prenatal diagnosis and screening procedures currently applied in the Basque Country.

### **Methodology**

Objective no. 1 was addressed through an overview, by conducting a narrative review of the scientific literature. Evidence about the precision of NIPT was obtained from two recently published high methodological quality meta-analyses.

To achieve objective No. 2, an economic analysis was conducted from the perspective of the financing body of the National Health System in order to compare different prenatal screening strategies for the detection of DS in a general population of pregnant women. An analytical decision model (decision tree) was developed, based on the Belgian model developed by Hulstaert and cols., to assess the costs and consequences, comparing the current prenatal screening, NIPT as contingency tests in high-risk cases and NIPT as first-line screening tests (*i.e.*, as a substitute to current screening tests). The main outcome measure was the number of DS cases detected. Other outcome measures were: the total number of women on whom current screening tests would be carried out, the total number of women on whom NIPT would be carried out, the number of NIPT with positive results, the number of IT carried out and the number of miscarriages related to IT aimed at confirming the diagnosis. The total direct health costs related to the screening were calculated for each procedure. Twin pregnancies were excluded from the model. An economic analysis was conducted to determine which of the screening strategies analysed was more cost-effective by means of the incremental cost-effectiveness ratio calculation. Likewise, univariant and bivariant sensitivity analyses were

performed to explore the effect that a variation in the cost of NIPT, the cut-off risk point for DS when NIPT were used as contingent tests, and prenatal screen coverage when NIPT were used as a primary test, could have on the economic analysis.

**Economic analysis:**  YES  NO **Expert's opinion:** YES  YES  NO

## Results

The grouped sensitivity for DS derived from 40 studies (n=203,346) was 99.3% (95% CI: 98.9% to 99.6%) and the grouped specificity was 99.9% (95% CI: 99.9% to 100%). The estimations of grouped sensitivity were 1.4% greater in the high-risk population compared with the general obstetric population for DS. The precision of the NIPT estimated in the high-risk obstetric population was 324 DS cases detected per 10,000 pregnancies, with nine non-detected cases and 31 false positives. Consequently, 91% of the high-risk pregnancies with positive results in NIPTs will have DS. In the general obstetric population, the positive predictive value was lower. Thus, in 100,000 pregnancies in the general obstetric population, 417 cases of DS will be detected, with 18 non-detected cases and 94 false positive cases. Therefore, 82% of the pregnancies in the general population with positive NIPT results will have DS. The sensitivity was higher in single pregnancies compared with twin pregnancies (97.7% vs 89.4%), but, as expected, large variations in specificity were not observed (99.8% vs 99.6%). The rate of analytical failure (failure of the NIPT) varied between 0% and 12.7%. In another meta-analysis, which included 21 studies on the diagnostic performance of NIPT to detect DS in single pregnancies (n=222,659), the grouped weighted detection rate and rate of false positives was 99.2% (95% CI: 98.5% to 99.6%) and 0.09% (95% CI: 0.05% to 0.14%), respectively.

The results of the model indicate that, for the baseline case, where the cut-off point is  $\geq 1:270$ , the use of NIPT as contingent test, compared with the current prenatal screening program, detects two cases less of DS (269 vs 271) and causes a lower number of miscarriages related to IT (4 vs 23) at a slightly lower cost (€ 8,111,351 vs € 8,901,872), meaning that it cannot be considered a cost-effective option. When the risk cut-off point is established at 1:500 or 1:1000 for the contingent NIPT, the number of DS cases detected increases, as does the cost. The number of miscarriages related to IT is similar. The cost-effectiveness analysis indicated that when the latter strategy is compared with the current prenatal screening tests, it could be cost-effective (€ 61,763 or € 256,123 per extra DS case detected, respectively).

Using the NIPT as the primary test, compared with current prenatal screening, detects a larger number of DS cases (296 vs 271) and causes a lower number of miscarriages related to IT (5 vs 23), at a substantially higher cost (€ 41,395,645 vs € 8,901,872). The cost-effectiveness analysis indicated that, when NIPT used as primary screening tests are compared with the current prenatal screening, the first alternative is more expensive and more effective. The incremental cost was € 1,299,763 per extra DS case detected.

Finally, the comparison between NIPT as the primary screening test compared with NIPT as contingent test showed that the first alternative is more expensive and more effective, with an incremental cost of € 1,232,763 per extra DS case detected.

The univariant sensitivity analysis showed that a decrease in the price of the NIPT from € 550 (baseline case) to € 150 or to € 76, would cause a decrease in the cost of the prenatal screening program both when NIPT are used as contingent tests or as the primary screening test. Thus, for the first case, at a price of € 150 or € 76, the cost of the screening program decreases by 16.16% or by 19.15%, respectively, whereas for the second case, the decrease is 70.48% or 83.51%, respectively. When the price of the NIPT is € 76 and the new technique is used as the primary screening test, the alternative is dominant (*i.e.*, more effective and cost saving), compared with current prenatal screening. It is also cost-effective compared with the NIPT as contingent test (€ 9,869 per extra DS case detected).

The univariant sensitivity analysis, when the screening coverage of the screening program increases to 89.97% using the NIPT as the primary test compared with the current prenatal screening, showed similar results to those derived from the baseline case, with a larger number of DS cases detected (341 vs 271) and less miscarriages related to the IT (5 vs 23), but at a much higher cost (€ 47,524,533 vs € 8,901,872). The joint modification of the price of the NIPT and of the coverage rate (bivariant analysis), does not change the results set out above.

## **Discussion and conclusions**

The high quality evidence indicates that, despite the high accuracy, the NIPT cannot be considered diagnostic for DS and cases with positive results must be confirmed using the genetic analysis following invasive tests, such as amniocentesis or corial biopsy, in order to confirm the presence of T21. However, in single pregnancies, the screening performance of NIPT for DS is higher than other screening strategies that combine the mother's age with serological and sonographic markers.

The main strength of the economic analysis is that the model has been constructed on real data obtained from the register of the Prenatal Down Syndrome and other Chromosome Abnormalities Screening Program (PCP) of the Basque Country, launched in 2009.

The use of NIPT as a contingent test in a DS screening program, for a risk cut-off point of  $\geq 1:270$  and a price per NIPT of € 550 —even though does not detect more cases of T21, which turns it into a non-cost-effective option—, seems to offer some benefits compared with the current prenatal screening, given that decreases the number of cases of miscarriages related to IT. A decrease up to a risk cut-off point of  $\geq 1:500$ , would cause a larger number of DS cases detected, at a 4% higher cost and, therefore, such scenario could become a cost-effective alternative.

The use of NIPT as the primary test in a DS screening program, at a price per NIPT of € 550, seems to offer benefits compared with the current screening with a cut-off point of  $\geq 1:270$ , as increases the number of DS cases detected and decreases the cases of miscarriages related to IT, although at a much higher cost. The use of NIPT as the primary test would be a cost-effective alternative as compared to the current screening program, if the price per test decreases until it becomes similar to the price of the serological screening tests used at present.

The present report exclusively addresses the prenatal screening of DS, so no other congenital abnormalities or chromosome disorders are assessed, although such disorders may also be detected prenatally using NIPT.



# I. Introducción

## I.1. Descripción de la patología objeto de estudio

El síndrome de Down (SD) supone un problema de salud importante ya que representa el trastorno cromosómico más frecuente, el síndrome malformativo más común y la primera causa genética de discapacidad cognitiva/intelectual. La morbilidad y mortalidad asociadas a este síndrome son importantes, así como la carga psicosocial y financiera que supone para las familias. El cuadro clínico del SD tiene un compromiso sistémico y provoca alteraciones características en distintos órganos. Entre las principales características clínicas del SD figuran las siguientes: facciones características, corta estatura, problemas tiroideos, defectos gastrointestinales, hipotonía, problemas de visión y auditivos y un mayor riesgo de infección, leucemia y Alzheimer precoz (Pérez 2014). Los individuos con SD sufren retraso mental de diversos grados con un coeficiente intelectual que oscila entre 25 y 50. No obstante, pueden encontrarse casos de afección mental leve que permiten a estos pacientes realizar labores cotidianas con gran facilidad. A pesar de que, como ya hemos mencionado, el SD se asocia a una combinación de malformaciones que afectan a diferentes órganos y aparatos, la patología más frecuente es la cardiopatía congénita que se presenta en el 40-50% de los afectados y aumenta claramente el riesgo de mortalidad precoz (Wells et al. 1994, Freeman et al. 1998, Irvin et al. 2012).

En el SD se produce una alteración cromosómica por trisomía, definida como una anomalía genética caracterizada por la presencia de un tercer cromosoma suplementario en uno de los pares de cromosomas. En el caso del SD la trisomía se presenta en el cromosoma 21, por lo que se conoce como trisomía 21 (T21). En más del 90% de los casos, dicha trisomía se produce por la falta de separación de cada uno de los dos elementos que constituyen los pares de cromosomas durante la meiosis. Aproximadamente un 5% de los casos de SD están causados por translocación entre el cromosoma 21 y otro cromosoma que suele ser, generalmente, el 14 o el 22. La translocación se produce cuando dos o más cromosomas se fragmentan, uniéndose posteriormente de manera anómala; como consecuencia, parte de los genes de un cromosoma se sitúan en otro. Entre el 1 y 3%

de los casos presenta mosaicismo o la existencia de células distintas procedentes de dos líneas celulares diferentes en una misma persona, lo cual supone que no todas las células están afectadas y existe una mezcla de cromosomas 21 con dos copias y cromosomas 21 con tres. Los mosaicismos se generan por falta de disyunción durante la mitosis, cuando suceden las primeras divisiones celulares de la célula embrionaria. Los síntomas asociados son generalmente variables y típicamente son menos severos en los casos de mosaicismo (Fishler y Koch 1991, Modi et al. 2003, Zhu et al. 2013). Cabe reseñar que los casos de SD por translocación y los casos de mosaicismo no están asociados con la edad materna, debido a que estos dos procesos se originan a nivel embrionario (Pérez 2014). Esta alteración genética afecta más a los varones, con una relación entre sexos de 4/3. La trisomía en el cromosoma 21 puede ser heredada o *de novo* (Pachajoa et al. 2014).

No existe tratamiento para el SD, por lo que las medidas de rehabilitación mediante técnicas especiales fisioterapéuticas, fonoaudiológicas y psicotécnicas juegan un papel importante, permitiendo a estos pacientes una adecuada inserción social y mejorando su calidad de vida.

## I.2. Prevalencia de la enfermedad

La estimación de la prevalencia del SD resulta complicada, ya que para su cálculo es necesario conocer no solo el número de nacidos vivos, el número de abortos inducidos y el número de mortinatos, sino también los abortos espontáneos que se hayan producido, sobre los cuales es difícil obtener información fiable (López de Argumedo et al. 2006), en la T21 se estima en un 30% entre las semanas 12 y 40 (Snijders et al. 1999).

Las aneuploidías fetales tienen una prevalencia en la población general de 9 por cada 1.000 nacidos vivos (Izetbegovic y Mehmedbasic, 2013). La más común es la T21, afectando a 1 por cada 800 nacidos vivos (Driscoll y Gross, 2009), aumentando dicho riesgo con la edad de la madre hasta 1 por cada 20-30 nacimientos en madres con 45 años (Hook 1981, Canick, 2012). En la revisión realizada por la red EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies*), la prevalencia aproximada de recién nacidos con SD es aproximadamente de 1 por 1.000 nacimientos, correspondiendo la mitad de los casos a mujeres de más de 35 años (Khoshnood et al. 2011). La segunda aneuploidía más común es el síndrome de Edwards (trisomía en el cromosoma 18) con una prevalencia media de 1 por cada 6.000 nacidos vivos (Root y Carey 1994, Rasmussen et al. 2003). Al igual que ocurre con el SD, las investigaciones recientes

han observado un aumento de la prevalencia de la trisomía 18 en los últimos 20 años debido a un incremento de la edad materna durante la gestación (Irving et al. 2011).

En el País Vasco, según EUROCAT, la tasa de prevalencia de SD (teniendo en cuenta los nacidos vivos, nacidos muertos e interrupciones voluntarias del embarazo (IVE)) fue de 35,80 casos por 10.000 nacidos en el periodo 2008-2012, lo que supera a la tasa media del resto de registros de los distintos países participantes en esta red (20,65 casos de SD) (Camba et al. 2014) (EUROCAT Prevalence Data Tables 2008-2012). El diagnóstico prenatal ha supuesto una reducción del número de nacidos vivos y muertos con SD y un aumento de las IVE tras el diagnóstico prenatal positivo para esta anomalía cromosómica, salvo en países donde dicha interrupción está prohibida como Malta, Irlanda y Polonia (Khoshnood et al. 2011).

Desde mediados de la década de los 70, la edad de la maternidad ha ido aumentando en España y en Europa (Leridon 2004, Salvador et al. 2001). Así, el deseo de la mujer de tener un embarazo después de los 35 años e incluso los 40 años, se ha convertido en un importante fenómeno social con implicaciones directas sobre la incidencia de las alteraciones cromosómicas en el feto. No obstante, la vigilancia epidemiológica de los casos de anomalías cromosómicas ha permitido valorar que, si bien ha ido aumentando la edad materna en toda Europa, y en el País Vasco en particular, también se han ido introduciendo mejores métodos diagnósticos que han disminuido el número de SD nacidos vivos (López de Argumendo et al. 2006). En los años 70, alrededor del 5% de las mujeres embarazadas tenían una edad igual o superior a 35 años y este grupo de mujeres presentaba una incidencia de SD del 30% (Nicolaidis 2011a). Actualmente, en los países desarrollados, la mujer tiende a tener hijos a una edad más avanzada, conformando el 38,8% de todas las embarazadas en el País Vasco.

Los últimos datos, muestran que el 65% de los casos de SD detectados correspondieron a gestantes mayores de 35 años, mientras que los casos de SD en mujeres de menos de 35 años representaron aproximadamente el 35% del total. La tabla 1 recoge los datos referentes a los casos de SD entre los años 2000 y 2013 en función de la edad materna. Tal como se aprecia en esta tabla, existe un cambio de tendencia en el número de nacidos vivos con SD dependiendo del cribado ofertado a las mujeres. Este cambio puede ser debido a que hasta finales de 2008 se ofertaba amniocentesis exclusivamente a las embarazadas con 35 años cumplidos, mientras que a partir del año 2009 se está realizando el cribado combinado del primer trimestre a todas las embarazadas, independientemente de su edad.

**Tabla 1. Número de casos con SD diferenciado por la edad materna en el País Vasco**

EDAD MATERNA (casos por año)	<35 años				≥35 años				TOTAL
	RN vivo	RN muerto	IVE	Total	RN vivo	RN muerto	IVE	Total	
2000	5	0	4	9	6	0	25	31	40
2001	15	1	10	26	2	0	24	26	52
2002	5	0	13	18	1	0	27	28	46
2003	4	0	10	14	5	1	17	23	37
2004	11	1	18	30	2	0	27	29	59
2005	8	0	13	21	4	0	41	45	66
2006	8	0	22	30	6	0	35	41	71
2007	9	0	9	18	6	0	32	38	56
2008	8	0	12	20	7	0	45	52	72
2009	6	0	17	23	7	0	44	51	74
2010	8	0	21	29	4	0	53	57	86
2011	6	0	21	27	5	1	37	43	70
2012	0	0	14	14	1	0	47	48	62
2013	0	0	13	13	0	1	48	49	62
Casos TOTALES	93	2	197	292	56	3	502	561	853

Fuente: Registro de Anomalías Congénitas del País Vasco (RACAV).

La edad materna se considera el principal factor de riesgo asociado a las alteraciones cromosómicas en el feto. La mayor parte de los errores durante la división meiótica tienen origen materno y la probabilidad de que aparezcan aumenta con la edad (Hunt y Hassold, 2008). La evidencia científica muestra que la edad materna afecta a la calidad genética del ovocito humano mediante una interacción compleja de eventos. La relación entre la edad materna y la aneuploidía es realmente llamativa. En este sentido, se ha observado un aumento exponencial del riesgo de SD a partir de los 35 años y a medida que avanza la edad de la gestante (Morris et al. 2002). A continuación se presentan grupos de edad maternos y las incidencias de SD correspondientes (Canick, 2012):

- 15-29 años: 1/1500.
- 30-34 años: 1/800.
- 35-39 años: 1/385.
- 40-44 años: 1/106.
- ≥ 45 años: 1/30.

Además de la influencia de la edad materna, la evidencia derivada de estudios experimentales muestra que ciertos factores ambientales (especialmente la exposición a sustancias estrogénicas como el bisfenol A) puede afectar negativamente la ovogénesis (Susiarjo et al. 2007). El primer estudio experimental realizado en roedores, mostró alteraciones inmediatas y extremas en el proceso meiótico en animales intactos expuestos accidentalmente al bisfenol A (Hunt et al. 2003). Asimismo, se ha observado un dramático incremento de las aneuploidías meióticas en ovocitos de hembras adultas que fueron expuestas a este compuesto durante su desarrollo uterino (Susiarjo et al. 2007). Estos estudios aportan evidencia directa sobre el efecto ambiental en la recombinación de los mamíferos y, a su vez, suscitan preocupación acerca de los potenciales efectos que los contaminantes ambientales podrían tener sobre la fertilidad en humanos.

### I.3. Detección de la trisomía 21

En la mayoría de los países con renta media-alta se oferta el cribado prenatal para la detección del SD y otras aneuploidías como cuidados rutinarios prenatales. Sin embargo, los métodos y estrategias de cribado prenatal están aún en proceso de evolución.

#### I.3.1. El análisis genético de confirmación tras la prueba invasiva

Hoy en día, el gold estándar para el diagnóstico de anomalías cromosómicas es el análisis genético mediante establecimiento del cariotipo fetal, obtenido a través de procedimientos invasivos tales como la amniocentesis o la biopsia de corion. De hecho, el análisis genético mediante la obtención del cariotipo fetal tras el cultivo celular o la aplicación de otras técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y fluorescente (QF-PCR), constituyen los únicos test diagnósticos propiamente dichos, disponibles en la actualidad. Estas pruebas tienen alta sensibilidad y bajas tasas de falsos positivos (Robinson et al. 2013). La determinación del cariotipo fetal consiste en el análisis microscópico de los cromosomas obtenidos a partir del cultivo de células fetales, que permite la determinación de aumentos, disminuciones o cambios (translocaciones) del material cromosómico. La QF-PCR permite la detección rápida (en menos de 24 h) de las aneuploidías más frecuentes, concretamente las que afectan a los cromosomas 13, 18, 21, X e Y (Iguaz et al. 2009). Las principales ventajas de este método son su rapidez, bajo coste, automa-

tización y alta fiabilidad. No obstante, esta técnica no permite detectar anomalías estructurales, ni mosaicismos de bajo nivel, ni cromosomas marcadores.

La amniocentesis consiste en la extracción de líquido amniótico de la cavidad uterina empleando una aguja por vía transabdominal guiada con la ayuda ecográfica para su análisis citogenético posterior. Los resultados generalmente están disponibles entre siete y 10 días después del cultivo celular cuando el diagnóstico se realiza mediante el cariotipo convencional. No obstante, como ya se ha mencionado, pueden también aplicarse otras técnicas citogenéticas moleculares como la hibridación fluorescente in situ (FISH) o la QF-PCR que permiten obtener los resultados en 24-48 horas o 12-24 horas, respectivamente. La amniocentesis está indicada para el diagnóstico genético prenatal, generalmente trisomías en los cromosomas 21, 13 y 18, así como otras cromosomopatías.

La muerte fetal es la complicación más grave de la amniocentesis, con un ratio de pérdida fetal que oscila entre 1/100 y 1/1000 procedimientos (Mujezinovic y Alfirevic, 2007, American College of Obstetricians and Gynecologists 2007).

Las semanas de gestación óptimas para su realización son entre la 15 y la 17, a pesar de que es posible realizarla desde la semana 11, pero este procedimiento precoz se asocia a más pérdidas fetales y a una mayor incidencia de deformidades fetales (Alfirevic et al. 2003).

La biopsia corial o coriocentesis consiste en la toma de muestras de las vellosidades coriales para su análisis de ADN posterior. El procedimiento puede llevarse a cabo por vía transcervical o bien por vía transabdominal. La biopsia de corion se realiza después de la semana 10 de gestación, pero siempre durante el primer trimestre del embarazo. Esta técnica presenta la ventaja de poder realizar la IVE en caso de resultado positivo en una etapa más temprana que la amniocentesis. La tasa estimada de muerte fetal tras la realización de la biopsia de corion es de entre el 0,7-2% (Mujezinovic y Alfirevic, 2007, American College of Obstetricians and Gynecologists 2007).

### **1.3.2. Estrategias de cribado del síndrome de Down mediante marcadores séricos y ecográficos**

En la actualidad, existen distintas estrategias de cribado que incluyen marcadores serológicos aislados o en combinación con marcadores ecográficos:

### ***Alteración del nivel de marcadores bioquímicos en suero materno***

Para el cribado prenatal del SD y otras alteraciones congénitas, se emplean una serie de marcadores serológicos. Se trata de determinadas sustancias de origen fetal, placentario o feto-placentario cuyas concentraciones en suero materno se modifican substancialmente en presencia de determinadas anomalías cromosómicas, como el SD, o de algunos defectos estructurales fetales tales como los defectos del tubo neural o de la pared abdominal. Según el trimestre del embarazo, se realiza la medición, entre otros, de los siguientes marcadores serológicos:

*Primer trimestre de gestación (10-13 semanas) (Nicolaidis 2005):*

- Proteína plasmática A del embarazo (PAPP-A).
- Fracción libre de la subunidad  $\beta$  de la hormona gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -GCH).

*Segundo trimestre de gestación (14-20 semanas) (Canick y MacRae 2005):*

- Alfafetoproteína (AFP).
- Fracción libre de la subunidad  $\beta$  de la hormona gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -GCH).
- Estradiol no conjugado (E3).
- Inhibina A.

La realización de un cribado prenatal mediante marcadores serológicos exige la garantía de calidad para que las medidas no varíen entre distintos laboratorios (Gallo et al. 2007).

### ***Marcadores ecográficos***

La ecografía posee dos utilidades en el cribado del SD: por un lado, permite confirmar la edad gestacional, haciendo así más precisos los cálculos de riesgo con las pruebas serológicas, y, por otro lado, constituye una prueba de cribado por sí misma. En 1985 se describió por primera vez la asociación entre el incremento del pliegue nuczal de los fetos en el segundo trimestre de gestación con alteraciones cromosómicas (Benacerraff 1985). Le siguieron varios estudios que confirmaron esa asociación también en el primer trimestre de gestación, pero en esta fase del embarazo se empleó el término translucencia nuczal (TN) (Szabo 1990, Nicolaidis et al. 1992). La técnica consiste en la medición del grosor de la zona translúcida entre la piel y los tejidos blandos de la nuca fetal mediante ecografía. La TN es el marcador ecográfico más utilizado para el cribado del SD y se

asocia también con el Síndrome de Turner y otras anomalías cromosómicas. El periodo óptimo de observación es entre las semanas 11 y 14 de gestación.

El riesgo de SD aumenta a medida que lo hace la TN (Snijders et al. 1998). Existe consenso en establecer el punto de corte en 3,5 mm, que representa aproximadamente el percentil 99 para todas las edades gestacionales entre las semanas 11 y 14 (Wright et al. 2008).

La capacidad de medir la TN de forma fiable depende de una formación adecuada y de la adopción de una técnica estándar que permita conseguir uniformidad de resultados entre los distintos ecografistas. Es por ello, que el éxito de un programa de cribado requiere un sistema de auditoría regular de resultados y una continua valoración de la calidad de las imágenes.

Los marcadores serológicos y ecográficos, aplicados de forma aislada, presentan bajas tasas de detección. Por esta razón, se emplean diferentes combinaciones de los marcadores dependiendo del momento de la gestación. Las combinaciones más utilizadas en el cribado del SD son la doble prueba, la triple prueba, la cuádruple prueba, la prueba combinada, la prueba integrada, la prueba integrada sérica y la prueba secuencial (López de Argumedo et al. 2006). Las diferentes pruebas permiten calcular el riesgo de SD empleando programas informáticos que utilizando algoritmos específicos comparan los parámetros bioquímicos y ecográficos de la paciente con las medianas de su edad gestacional y los resultados se expresan a modo de múltiplos de la mediana.

En España no ha habido una política uniforme y global para el cribado y diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas para todo el territorio y clásicamente ha existido una gran diversidad respecto a las estrategias que se aplican en las distintas comunidades autónomas y, dentro de estas, en las distintas áreas sanitarias. En el año 2005 la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) realizó un proceso de reflexión sobre los distintos métodos de diagnóstico prenatal y recomendó descartar la indicación de pruebas invasivas basadas únicamente en la edad materna, debido a su baja efectividad y elevado coste, tanto económico como en posibles pérdidas fetales, y propuso la prueba combinada durante el primer trimestre del embarazo como método a implantar en todo el territorio nacional (Fortuni et al. 2005).

En la actualidad, la prueba combinada se ofrece a todas las mujeres embarazadas en el País Vasco a través del Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down y otras Anomalías Cromosómicas (PCP). Dicho programa, fue aprobado por el Departamento de Sanidad en 2008 y se

basó en un estudio de evaluación de tecnologías sanitarias llevado a cabo por Osteba (López de Argumedo et al. 2006). El programa se puso en marcha en 2009 y se extendió a todas las embarazadas que acuden a centros del Servicio Vasco de Salud (Osakidetza) en 2010. El cálculo del riesgo se basa en la edad materna, la medición de la TN mediante ecografía y dos marcadores serológicos: la proteína plasmática A asociada al embarazo (PA-PP-A) y la fracción libre de la subunidad beta de la hormona gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -GCH). La prueba se realiza entre las semanas 11 y 13<sup>+6</sup> días. A pesar de que las propiedades de este test son bastante buenas con una tasa de detección de alrededor del 85-90% y una tasa de falsos positivos del 5-9% (Spencer et al. 1999, Wapner et al. 2003, Wald et al. 2003, Wald et al. 2004, Go et al. 2005), el test no aporta un diagnóstico definitivo, dado que las pruebas de cribado no tienen carácter diagnóstico. No obstante, la prueba combinada permite determinar los embarazos de alto riesgo, posibilitando así la racionalización del uso de los procedimientos invasivos.

### **I.3.3. Test prenatales no-invasivos mediante ADN fetal libre en sangre materna**

Los recientes avances en el campo de la secuenciación genómica y la bioinformática han favorecido el desarrollo de métodos de detección no-invasivos con tasas de detección próximas a las obtenidas tras el estudio citogenético de una muestra en líquido amniótico o velloidad corial (Robinson et al. 2013). El ácido desoxirribonucleico (ADN) fetal libre (*cell-free fetal DNA*, *cff DNA*) puede detectarse en sangre materna y utilizarse como test prenatales no-invasivos (TPNI) o non-invasive prenatal testing (NIPT en sus siglas en inglés). Es conveniente puntualizar que, a pesar de que todos los test de cribado pueden considerarse TPNI, clásicamente sólo se ha atribuido esta denominación al análisis de ADN fetal en sangre materna. Por esta razón, en el presente documento se empleará el término TPNI para referirse exclusivamente a este tipo de análisis.

Estas nuevas técnicas permiten el cribado precoz de aneuploidías y enfermedades monogénicas, así como la identificación del sexo y del Rh del feto. La prueba se realiza normalmente entre las semanas 10 y 22 de gestación (Norwitz et al. 2013) y no es invasiva, puesto que solo requiere una pequeña extracción de sangre de la madre. La sangre extraída, se procesa posteriormente en el laboratorio y el resultado del análisis genético suele tardar alrededor de una semana. A diferencia de los test invasivos, no supone un riesgo para el feto. Por esta razón, los TPNI se han extendido con rapidez en el ámbito de la medicina materno-fetal en los últimos

años, provocando una disminución simultánea de las pruebas combinadas del primer trimestre y los test invasivos (Chetty et al. 2013, Leighton et al. 2012). En la actualidad, los TPNI se comercializan en 61 países de Europa, Asia, África y América (Chandrasekharan et al. 2014), demostrando una mayor tasa de detección de aneuploidías que las pruebas séricas convencionales (i.e. prueba combinada, prueba integrada, etc.). Estudios recientes indican que los TPNI tienen una tasa de detección de alrededor del 99,2% y una tasa de falsos positivos de alrededor del 0,09% para el SD (Gil et al. 2015), así como elevadas sensibilidad y especificidad para esta anomalía cromosómica (del 99,3% y 99,9%, respectivamente). Sin embargo, es importante subrayar que la prueba no es diagnóstica y, por lo tanto, es necesaria la confirmación mediante el análisis genético de las muestras obtenidas a través de los test invasivos cuando el resultado de los TPNI es positivo (Dondorp et al. 2015).

Hace más de una década se descubrió que la sangre de las mujeres embarazadas contiene ADN y mRNA (ácido ribonucleico mensajero) fetal circulante desde el comienzo de la gestación, los cuales aparecen en todos los embarazos como consecuencia de la fisiología placentaria y pueden ser aislados y sometidos a análisis molecular (Lo et al. 1997, Poon et al. 2000). El ADN fetal libre puede detectarse en el plasma materno tempranamente, hacia las semanas 5-7 de gestación (Wright y Burton, 2009). Sin embargo, los resultados del test son más fiables después de la semana 10, dado que la cantidad de cfDNA aumenta a medida que avanza la gestación (Chiu y Lo, 2011). Una de las limitaciones biológicas, y por consiguiente técnicas, es que la proporción de ADN fetal libre circulante es únicamente del 3-6% de la cantidad total de ADN libre, por lo tanto, la mayor parte del ADN libre detectable pertenece a la madre (Go et al. 2011).

Los TPNI requieren que la *fracción fetal* (proporción de ADN libre que proviene del feto) en sangre materna supere un nivel mínimo para que pueda realizarse el análisis, que la mayoría de laboratorios establecen en el 4% (Canick et al. 2013). Es por esta razón, que a pesar de que puede detectarse ADN libre fetal en estadios muy tempranos de la gestación, como a las cuatro semanas, la fracción fetal puede no ser suficiente para la realización del análisis cuando el test se realiza antes de la semana 10. La realización de la prueba antes de la décima semana podría derivar en resultados imprecisos o pruebas fallidas. Esto también puede ocurrir a partir de esta semana, ya que la fracción fetal puede ser demasiado baja debido a factores maternos. Uno de los factores de riesgo claramente demostrados asociados a resultados fallidos de los TPNI es el elevado peso de la madre debido a un efecto de dilución y un incremento de la rotación de los adipocitos en mujeres obesas (Ashoor et al. 2013, Wang et al. 2013). Cabe indi-

car que la tasa de fallo de los TPNI varía entre los distintos laboratorios y se sitúa entre el 0 y 5% (Benn et al. 2013a), aunque estudios recientes han observado tasas de fallo considerablemente superiores (Zimmermann et al. 2012).

El procedimiento de los TPNI consiste, en primer lugar, en aislar y procesar el ADN fetal libre, existiendo en el mercado diversos kits que permiten su aislamiento (Tsui et al. 2009, Elrich et al. 2011). Tras la purificación de los fragmentos de ADN, es necesario aumentar las diferencias entre el ADN fetal y el materno a través del enriquecimiento de la muestra o mediante la amplificación y detección de ADN fetal. En la actualidad, se han desarrollado distintas técnicas de amplificación y detección de ADN fetal, entre las que podríamos destacar: la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) (Wright y Burton 2009, Norbury y Norbury, 2008, Lo et al. 2007a) en cualquiera de sus variantes; la secuenciación masiva en paralelo o *massive parallel sequencing* (MPS) (Chiu et al. 2008, Bentley et al. 2008); la hibridación in situ fluorescente (FISH) (Elrich et al. 2011); la inmunoprecipitación de ADN metilado (MeDIP) (Go et al. 2010, Wright y Burton 2009); la espectrometría de masas (MS) (Go et al. 2010, Wright y Burton 2009) y los chips de ADN de polimorfismos de un solo nucleótido (ADN-SNP-array) (Go et al. 2010, Wright y Burton 2009).

Debido a la limitación que constituye la baja cantidad de ADN fetal libre en la sangre materna, en la actualidad se están desarrollando técnicas que permitan la correcta identificación de secuencias genéticas o epigenéticas específicas mediante la selección de secuencias únicamente presentes en el ADN fetal, como son las diferencias de metilación del ADN entre el feto y la madre (Poon et al. 2002). Así, la necesidad de enriquecimiento del ADN fetal resulta innecesaria cuando los ácidos nucleicos de interés se expresan únicamente en el feto. Actualmente, se están desarrollando diversos métodos que permitan detectar marcadores fetales universales entre los que destacan: los polimorfismos de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism*, SNP) (Go et al. 2010) o los polimorfismos de repeticiones cortas en tándem (STP), además de los métodos epigenéticos capaces de seleccionar secuencias presentes únicamente en el ADN fetal como la presencia de patrones hipermetilados, el análisis del ratio alélico (Lo et al. 2007b) o los métodos proteómicos fundamentados en la detección en sangre materna de proteínas codificadas por genes que se expresan exclusivamente en la placenta y/o el feto (Go et al. 2010).

La mayoría de los test que se emplean en la actualidad para la detección de aneuploidías fetales utilizan la secuenciación masiva en paralelo (MPS en sus siglas en inglés) empleando el genoma completo para comparar cuantitativamente la cantidad de, por ejemplo, moléculas de ADN del

cromosoma 21 en una muestra materna con la cantidad de esas mismas moléculas en una muestra euploide de referencia (Benn et al. 2012, Bianchi et al. 2012, Palomaki et al. 2011). Entre los test comerciales para la detección de la T21 que emplean la MPS destacan el MaterniT21™ PLUS de Sequenom, el Praena-Test® de sus socios europeos Life Codexx, el test Verifi® de Verinata y el test Harmony™ de Ariosa (Mersy et al. 2013). También se utilizan otros test basados en la secuenciación dirigida, empleando únicamente el mapeo de las regiones cromosómicas de interés. Una de estas técnicas dirigidas es el empleo del análisis digital de regiones seleccionadas (DANSR, *Digital Analysis of Selected Regions*, en sus siglas en inglés) (Ashoor et al. 2012, Nicolaidis et al. 2012, Norton et al. 2012). Asimismo, también se han empleado test basados en diferencias epigenéticas bien conocidas entre el ADN materno y fetal (Zhang et al. 2011, Tsaliki et al. 2012). En 2009 se identificaron marcadores epigenéticos fetales hipermetilados que no habían sido descritos con anterioridad (Papageorgiou et al. 2009).

Entre las aplicaciones clínicas más relevantes de los TPNI mediante la detección de cff DNA en sangre materna podemos destacar las siguientes:

- **Aneuploidías:** condición por la cual la dotación cromosómica de la célula difiere de la normalidad (bien por defecto o exceso). A pesar de que algunas de estas aneuploidías no son compatibles con la vida y conllevan el fallecimiento intrauterino del feto, otras permiten llevar a término el embarazo. En la especie humana existen varios tipos diferenciados de aneuploidías entre las que se encuentran las monosomías, las trisomías autosómicas, las monosomías sexuales y las trisomías sexuales. Las monosomías consisten en la ausencia total o parcial de un cromosoma, siendo esta condición incompatible con la vida, salvo en el caso del Síndrome de Turner, que aparece exclusivamente en mujeres y consiste en la ausencia total o parcial de uno de los dos cromosomas sexuales (45, X). Por otro lado, las trisomías consisten en la triplicación de un cromosoma autosómico o bien en la duplicación de uno de los cromosomas sexuales. Las trisomías autosómicas y sexuales más prevalentes en el ser humano se muestran en la tabla 2.
- **Trastornos de un solo gen (enfermedades monogénicas):** entre las enfermedades autosómicas dominantes que pueden ser detectadas mediante diagnóstico no-invasivo del ADN fetal podemos destacar la acondroplasia (Saito et al. 2000), la distrofia miotónica (Amicucci et al. 2000) y la enfermedad de Huntington (González et al. 2003). Las enfermedades autosómicas recesivas que han podido ser diagnosticadas mediante estas nuevas técnicas diagnósticas inclu-

**Tabla 2. Relación de trisomías más prevalentes en el ser humano**

Autosómicas	Sexuales
<p><i>Síndrome de Down:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trisomía del cromosoma 21 (47, XX (o XY), +21)</li> <li>• Translocación Robertsoniana del cromosoma 21</li> <li>• Mosaicismo (47, XX (o XY), +21/46, XX (o XY))</li> </ul>	<p><i>Síndrome de Klinefelter:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duplicación del cromosoma sexual X (47, XXY)</li> </ul>
<p><i>Síndrome de Edwards:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trisomía del cromosoma 18 (47, XX o (XY), +18)</li> </ul>	<p><i>Síndrome de la triple X:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 47, XXX</li> </ul>
<p><i>Síndrome de Patau:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trisomía del cromosoma 13 (47, XX o (XY), +13)</li> <li>• Translocación Robertsoniana del cromosoma 13</li> <li>• Mosaicismo (47, XX (o XY), +13/46, XX (o XY))</li> </ul>	<p><i>Síndrome del XYY:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 47, XYY</li> </ul>

yen la fibrosis quística (Bustamante et al. 2012), hiperplasia adrenal congénita (Rijnders et al. 2001) y la beta-talasemia (Chiu et al. 2002).

- **Determinación del sexo del feto:** la primera aplicación del análisis de ADN fetal en plasma materno fue la detección del sexo fetal, de utilidad para el diagnóstico de enfermedades ligadas al cromosoma X como son: la hemofilia y la distrofia muscular de Duchenne, entre otras (Lo et al. 1998, Finning et al. 2008).
- **Determinación del antígeno Rhesus (Rh) fetal:** se trata de un antígeno situado en la superficie de los glóbulos rojos, siendo el más conocido el D (RhD) el cual indica si una persona es Rh «positiva» o «negativa». La aplicación más extendida en la actualidad es el diagnóstico no-invasivo del RhD fetal en gestantes con riesgo de enfermedad hemolítica del recién nacido. La determinación precoz del RhD fetal permite seleccionar embarazos que requieren una monitorización más exhaustiva y racionalizar la administración de la terapia con anticuerpos anti-D (Van der Schoot et al. 2008).
- **Determinación de complicaciones maternas asociadas al embarazo:** se ha descrito un aumento de la concentración del ADN fetal

en casos de hiperémesis gravídica (Sekizawa et al. 2001), placenta invasiva (Sekizawa et al. 2002) o preeclampsia (Farina et al. 2004). En el caso de esta última, se ha observado que el incremento de la concentración de ADN fetal parece producirse incluso antes de la manifestación clínica de la enfermedad y se correlaciona con la gravedad (Zhong et al. 2001). Por ello, la determinación del ADN fetal podría ser de gran utilidad como método de cribado para predecir preeclampsias en embarazadas asintomáticas y de bajo riesgo.

## I.4. Cuestiones por aclarar antes de la incorporación de los TPNI al diagnóstico prenatal

Antes de la posible introducción de la detección de la T21 mediante ADN fetal libre en sangre materna, es importante considerar los aspectos económicos, así como los posibles riesgos y beneficios asociados. A pesar de que los TPNI tienen alta precisión para la detección de las trisomías autosómicas fetales más comunes, especialmente la T21, son también más costosos. Los precios actuales de estos test rondan entre los \$500 y los \$2.100 por test (Walker et al. 2015a). En nuestro entorno, el precio al que algunos laboratorios suministran el test a centros de salud privados es de alrededor de 550 € por test. A pesar del coste, algunos estudios han demostrado que el empleo de los TPNI como cribado de primera línea o universal (es decir, reemplazando la prueba combinada del primer trimestre) es coste-efectiva cuando el análisis se realiza desde una perspectiva social (Walker et al. 2015b). Si bien la perspectiva social es preferible por razones teóricas, la mayoría de los tomadores de decisiones utilizan perspectivas más reducidas como son: las perspectivas gubernamentales o la perspectiva del financiador. Desde estas últimas perspectivas mencionadas, los TPNI no son coste-efectivos (Walker et al. 2015b). Un estudio reciente realizado en el contexto del Servicio Británico de Salud (NHS) con el fin de conocer los costes y beneficios de los TPNI como prueba de cribado para el SD, bien como prueba primaria o como prueba contingente, ha demostrado que si se emplean los TPNI como cribado de primera línea, se obtendrían beneficios en cuanto al número de casos de SD detectados y en cuanto a la reducción del número de abortos derivados de las pruebas invasivas, aunque a un coste muy superior al del cribado actual (cribado del 1.º y 2.º trimestre) (Morris et al. 2014). Además de los elevados costes reseñados,

otro inconveniente de esta estrategia es que se perderían los beneficios que aportan las pruebas de cribado del 1.º y 2.º trimestre, como son la identificación temprana de otras anomalías fetales y de embarazos con riesgo de preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino (Nicolaidis 2011b).

Sin embargo, el empleo de políticas fundamentadas en el cribado basado en los TPNI podría ser aceptable si estos test se emplearan únicamente en un subgrupo seleccionado de embarazadas, en lugar de aplicarlos universalmente. Es decir, empleando los TPNI como prueba contingente en caso de alto riesgo tras aplicar las pruebas séricas de cribado del 1.º y 2.º trimestre de gestación. Algunos estudios han demostrado que el empleo selectivo de los TPNI como prueba contingente supone un menor coste que su utilización universal debido a que un grupo relativamente pequeño de mujeres de alto riesgo es derivado para su realización (Cuckle et al. 2013, Morris et al. 2014, Wald y Bestwick 2013). No obstante, estos escenarios podrían cambiar y el empleo de los TPNI como prueba de cribado primaria podría ser aceptada dado el creciente número de estudios de validación en embarazos de bajo riesgo y, especialmente, teniendo en consideración la perspectiva de disminución de los precios por test (Neyt et al. 2014). Por otro lado, es importante tener en cuenta que el ratio riesgo-beneficio de la implementación de los TPNI como prueba contingente mejoraría considerablemente en comparación con las pruebas séricas del 1.º y 2.º trimestre, al reducirse de manera importante el número de pruebas invasivas realizadas y las consiguientes pérdidas fetales.

El punto de corte del riesgo del cribado primario constituye un factor clave para las estrategias que emplean los TPNI como pruebas contingentes, debido a que afectan tanto la precisión de la prueba (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) como los costes. Por esta razón, es importante determinar el punto de corte más adecuado para la prueba de cribado primaria para, de este modo, optimizar el coste-efectividad de la estrategia de cribado contingente. Dicho punto de corte óptimo para una determinada estrategia de cribado contingente depende, fundamentalmente, de las tasas de falsos positivos y de falsos negativos.

En la actualidad, a pesar de los estudios realizados, aún no se ha determinado un gold estándar como punto de corte óptimo. Por ello, en el análisis económico (coste-efectividad) realizado en este informe de evaluación, se realiza una simulación con tres puntos de corte (1:270, 1:500 y 1:1000) con el fin de proponer escenarios válidos para ayudar a la toma de decisiones de los gestores y profesionales sanitarios implicados.

## I.5. Justificación del proyecto de investigación

Los TPNI mediante detección de ADN fetal libre en sangre materna suponen una tecnología emergente como posible alternativa al cribado combinado del primer trimestre para detección de SD y otras cromosomopatías. Los estudios más recientes muestran una mayor tasa de detección, con una disminución del número de falsos positivos y negativos, así como del número de técnicas invasivas y sus posibles efectos adversos en cuanto a pérdidas fetales.

Por estas razones, se ha considerado de interés evaluar la posibilidad de inclusión de esta nueva técnica de cribado dentro del diagnóstico prenatal. Para ello, ha sido necesario: 1) esclarecer la precisión de estas nuevas técnicas de detección no-invasivas en base a la evidencia científica derivada de las investigaciones más recientes y 2) realizar un análisis de coste-efectividad para evaluar tanto los costes como las consecuencias de la implementación de los TPNI a través de distintas estrategias de cribado para la detección del SD.

Este informe aborda el cribado prenatal del SD exclusivamente, por lo que no se analizan otras cromosomopatías y anomalías congénitas, aunque puedan ser también detectadas prenatalmente mediante esta nueva técnica.

## II. Objetivos

### II.1. Objetivos generales

1. Describir la precisión diagnóstica\* (sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos) y la validez analítica (tasa de fallos) de los test prenatales basados en el análisis de ADN fetal libre en sangre materna para la detección de la T21.

2. Realizar un análisis económico comparando la aplicación de la nueva tecnología de detección del SD utilizando ADN fetal libre en sangre materna al diagnóstico prenatal, con los procedimientos de cribado y diagnóstico prenatal que se aplican actualmente en el País Vasco.

*\* La precisión diagnóstica se define como la capacidad de una prueba diagnóstica de detectar correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad a estudio. Es decir, el grado de concordancia entre la información obtenida mediante la prueba diagnóstica evaluada y la obtenida mediante la prueba de referencia o patrón de oro. Algunos autores también se refieren a la precisión diagnóstica mediante el término «validez diagnóstica».*

### II.2. Objetivos específicos

- Comparar los resultados de los nuevos test de detección de la T21 en la población de embarazadas de alto riesgo y en la población general de embarazadas.
- En base a los resultados derivados del informe de evaluación, proponer formas de organización de cuidados que garanticen el diagnóstico prenatal más adecuado para todas las mujeres embarazadas en términos de calidad y equidad, así como contribuir a la sostenibilidad del sistema público de salud.

## II.3. Preguntas de investigación

Los objetivos planteados se especifican en las siguientes preguntas de investigación:

- *Pregunta de investigación 1: ¿Son las técnicas de detección de ADN fetal libre eficaces en términos de validez diagnóstica y fiabilidad para el cribado de la trisomía 21?*
- *Pregunta de investigación 2: ¿Mejoran las técnicas de detección de ADN fetal libre los resultados en salud y los costes en comparación con el protocolo de cribado actual?*

# III. Metodología

## Metodología para el objetivo 1

El **objetivo N.º 1** del presente informe (*pregunta de investigación 1*) se abordó en formato *overview*, mediante revisión narrativa de dos revisiones sistemáticas (RS) de alta calidad metodológica que se han publicado recientemente y dan respuesta a la pregunta de investigación planteada en este informe.

## III.1. Búsqueda bibliográfica

La pregunta de investigación se estructuró en «formato PICO» para facilitar la búsqueda bibliográfica:

P: Mujeres embarazadas.

I: Test sanguíneo para el diagnóstico de aneuploidías mediante ADN fetal libre en sangre materna.

C: Amniocentesis o biopsia de corion (para la determinación del cariotipo) o fenotipo tras el nacimiento.

O: Medidas de resultado (outcomes):

- Precisión diagnóstica de la prueba expresada a través de los niveles de sensibilidad y especificidad y los valores predictivos positivos y negativos.
- Fiabilidad de la prueba en términos de validez analítica (tasa de fallos).

Diseño: revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios observacionales analíticos (estudios de cohortes) prospectivos y retrospectivos, estudios de casos y controles, ensayos controlados aleatorizados, guías de práctica clínica, informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Idioma de publicación: se incluyeron estudios publicados en español e inglés.

*Otros criterios de inclusión:*

- Estudios en los que se realicen test de ADN fetal libre en suero materno en mujeres embarazadas en las que se estuviera realizando el cribado del SD.
- Estudios en los que se empleen test de secuenciación disponibles clínicamente que dispongan de medidas de control de calidad de los laboratorios clínicos.
- Estudios en los que se comparen los resultados de los test de ADN libre fetal con los resultados del análisis del cariotipo (o hibridación fluorescente in situ FISH, si el cariotipo no era posible en casos específicos), o con el fenotipo tras el nacimiento.
- Estudios que den información sobre la sensibilidad y especificidad o que provean información suficiente para calcular estos parámetros.

*Criterios de exclusión:*

- Revisiones narrativas, series de casos, editoriales, cartas al director, declaraciones de opinión, comunicaciones a congresos científicos, casos clínicos aislados y estudios no finalizados.
- Estudios de baja calidad metodológica.

Para dar respuesta al objetivo N.º 1 del presente estudio, se llevó a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos de literatura médica:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: Cochrane Library (Wiley) y Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Databases que incluye HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness).
- Bases de datos generales: Medline (PubMed) y Embase (OVID).
- Bases de datos de enfermería: Cinahl (EBSCOhost).

Dicha estrategia fue ejecutada en noviembre de 2015. Se crearon alertas semanales en las diferentes bases de datos consultadas y hasta la fecha de edición del documento, para recuperar los últimos estudios publicados.

La estrategia de búsqueda incluía, entre otros, los siguientes términos *cell-free DNA*, *down syndrome* y *maternal blood*. La estrategia de búsqueda se adaptó a cada una de las bases de datos siguiendo la estructura especificada en el Anexo VIII.1:

- #1 «cell-free DNA» or cfDNA or DNA
- #2 down or trisomy or aneuploidy
- #3 maternal or pregnan\* or antenatal or prenatal or fetal
- #4 blood or plasma
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

De igual forma, se procedió a la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar aquellos estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas.

Los resultados de la búsqueda bibliográfica se recogen en el Anexo VIII.2 y las revisiones excluidas, así como los motivos de exclusión pueden consultarse en el Anexo VIII.3.

### **Metodología para el objetivo 2**

El **objetivo N.º 2** del presente informe (*pregunta de investigación 2*) se abordó mediante un análisis económico con la finalidad de comparar diferentes estrategias de cribado prenatal para la detección de la T21 en una población general de mujeres embarazadas.

## **III.2. Perspectiva del estudio económico**

El análisis económico se realizó bajo la perspectiva del financiador del Sistema Nacional de Salud (SNS).

## **III.3. Horizonte temporal**

Se aplicó un horizonte temporal a corto plazo, hasta el nacimiento del niño/a (nueve meses). No se tuvieron en cuenta los costes a largo plazo asociados al SD.

## **III.4. Modelo de decisión analítico**

Tomando como punto de partida el modelo realizado por Hulstaert y cols. (Hulstaert et al. 2014), se llevó a cabo en Excel un modelo de decisión analítico o árbol de decisión, para evaluar los costes y consecuencias, desde la semana gestacional 10 hasta el nacimiento, de las siguientes tres estrategias de cribado prenatal de SD:

1. Cribado del 1.<sup>er</sup> y 2.<sup>o</sup> trimestre (cribado actual).
2. Test prenatales no-invasivos (TPNI) basados en el análisis de ADN fetal libre en sangre materna como prueba contingente (prueba de triaje).
3. Test prenatales no-invasivos (TPNI) basados en el análisis de ADN fetal libre en sangre materna como prueba de cribado de primera línea.

El modelo se elaboró a partir de una cohorte poblacional teórica de 100.000 mujeres embarazadas representativa de la población Española, a partir de la cual se calculó la población de mujeres con embarazos únicos que aceptarían participar en el cribado prenatal para la detección de la T21 en las semanas gestacionales 10 a 15. El modelo se desarrolló en base a los datos poblacionales correspondientes a la semana 14.

La medida de resultado principal fue el número de casos de T21 detectados, la cual no tuvo en cuenta el número de abortos espontáneos entre el diagnóstico y el nacimiento, ni la elección personal de detener o continuar con un embarazo T21. Otras medidas de resultado calculadas fueron: el número total de mujeres a las que se realizó el cribado del 1.<sup>er</sup> y 2.<sup>o</sup> trimestre, el número total mujeres a las que se les realizaron los TPNI, el número de pruebas de TPNI con resultado positivo, el número de TI realizadas y el número de abortos involuntarios relacionados con las TI.

Para cada procedimiento se calcularon los costes sanitarios directos totales relacionados con el cribado: costes del cribado del 1.<sup>er</sup> y 2.<sup>o</sup> trimestre (consulta matrona de atención primaria, extracción de la muestra de sangre a la embarazada, gestión de pedido del análisis de los marcadores bioquímicos correspondientes y análisis de los marcadores bioquímicos (PAPP-A,  $\beta$ -GCH y AFP), del TPNI, de las técnicas invasivas (amniocentesis y biopsia de vellosidades coriales), del estudio genético del cariotipo (incluidas las técnicas rápidas), de la hospitalización por pérdida de líquido amniótico y de la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) tras diagnóstico de T21.

No se contabilizó el coste relacionado con sufrir un aborto espontáneo o un aborto relacionado con la realización de las pruebas invasivas, ya que se estima que las mujeres que lo padecen salen del modelo sin mayores consecuencias en los costes y efectos incrementales. Además, tampoco se consideró el coste de la ecografía del primer trimestre al ser un coste común para los tres procedimientos, se asumió que se realizó en la semana 12, al mismo número de mujeres, en cada uno de los procedimientos de cribado.

Al ser un modelo de decisión a corto plazo, no se descontaron ni los costes ni los efectos de los procedimientos de cribado.

### III.5. Descripción de las intervenciones a comparar

Se analizó el cribado prenatal del 1.º y 2.º trimestre, que fue la práctica actual y, por tanto, se consideró como el comparador; y los TPNI, que fue la intervención bajo consideración y que se presentó de dos formas, una como prueba contingente y otra como prueba de cribado de primera línea.

#### III.5.1. Cribado prenatal del 1.º y 2.º trimestre (estrategia de cribado actual)

Para la realización del cribado prenatal del 1.º y 2.º trimestre para la detección de T21 se empleó el enfoque utilizado por el Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down y otras Anomalías Cromosómicas (PCP) del País Vasco (Aniel-Quiroga et al. 2013), el cual fue aprobado por el Departamento de Salud en 2008, se puso en marcha en 2009 y se extendió a todas las embarazadas que acudieron a los Centros de Salud de Osakidetza en 2010. En el PCP la estrategia de cribado consiste en una combinación de la medición del pliegue nucal del feto (translucencia nucal o TN) mediante ecografía, junto a una evaluación de marcadores bioquímicos (ver figura 1).

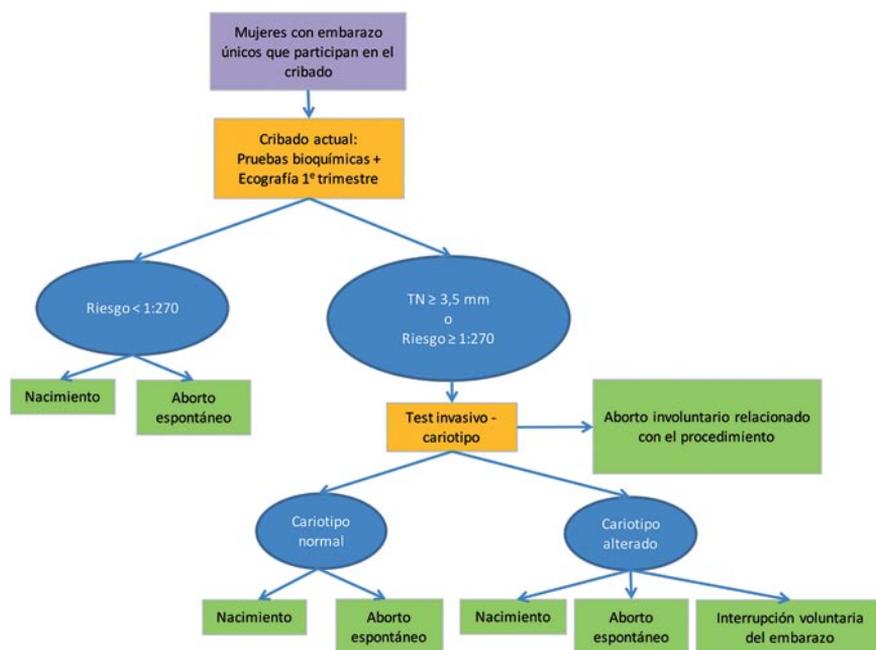


Figura 1. Cribado del 1.º y 2.º trimestre (cribado actual)

El programa comienza con la captación de la mujer embarazada por la matrona de Atención Primaria en el momento en el que acude a su consulta, de forma espontánea o derivada a la misma por otros profesionales que participan en el proceso asistencial. La matrona es la responsable del proceso y se encarga de informar a la mujer y de derivarla para la realización de las pruebas analíticas, ecográficas y consejo sanitario. A la embarazada se le oferta el cribado de 1.<sup>er</sup> trimestre cuando no ha superado la semana 13<sup>+6</sup> días de gestación y del 2.<sup>o</sup> trimestre cuando se encuentre entre la semana 14 y 20 de gestación. Una vez informada, podrá decidir, en función de sus valores, opiniones y experiencia, participar o no en el programa para lo que dará a la matrona su consentimiento informado de forma verbal, que quedará registrado en la historia clínica. En otras Comunidades Autónomas, la práctica habitual es que el consentimiento informado se realice por escrito y sea firmado por la mujer gestante, al igual que sucede con la ecografía.

Los marcadores bioquímicos analizados en el cribado del 1.<sup>er</sup> trimestre son la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y la  $\beta$ -GCH libre. La extracción, realizada en Centros de Salud y enviada al laboratorio por los circuitos habituales, se lleva a cabo entre la semana 8 y 13<sup>+6</sup> días, considerándose las semanas nueve-10 el momento más adecuado para la obtención de la muestra. En el cribado del 2.<sup>o</sup> trimestre los marcadores bioquímicos analizados son la  $\beta$ -GCH libre y la alfa-fetoproteína (AFP). La extracción de la muestra se realiza entre las semanas 14-20. Los laboratorios implicados en el análisis de los marcadores incluyen en su práctica habitual estrategias de control de calidad interno y participan en un programa Internacional de Control de Calidad Externo (UKNEQAS).

La ecografía para la determinación de la TN del 1.<sup>er</sup> trimestre se realiza en la red de Osakidetza, por ecografistas expertos con nivel de capacitación en ecografía acreditados por la Sección de Ecografía de la SEGO y que también han realizado el curso de actualización en la Fetal Medicine Foundation. Los ecógrafos dedicados a la ecografía fetal están adecuados a los requisitos de esta prueba.

Las embarazadas acuden a realizarse la ecografía entre las semanas 11 y 13<sup>+6</sup> días, según la fecha de la última regla. La longitud cráneo-caudal (CRL) mínima debe ser de 45 mm y máxima de 84 mm. La elección de la semana 11 como edad mínima se debe: a que es más fácil realizar la medición, a que la biopsia corial (prueba invasiva) no debe realizarse antes de esta semana pues se ha demostrado su asociación con anomalías en extremidades y a que muchas anomalías se pueden detectar en esta ecografía a partir de esta fecha. La elección de la semana 13<sup>+6</sup> días se debe a que la TN aumentada disminuye a partir de esta fecha y a la necesidad de proporcionar a las mujeres con fetos afectados la opción de interrumpir el embarazo en el primer trimestre en lugar de en el segundo.

La medición correcta de la TN tiene gran importancia, ya que una deficiente medición altera la tasa de detección y puede aumentar la tasa de falsos positivos. Además, la combinación de la edad materna y la medición de la TN permiten calcular un riesgo individual por embarazada. Los casos de embarazos con TN aumentada se manejan de la siguiente forma:

- En fetos con  $TN \leq 3,4$  mm se realiza un test combinado del 1.º y 2.º trimestre y prueba invasiva para conocer el cariotipo fetal si el test combinado da un riesgo  $\geq 1:270$ .
- En fetos con  $TN \geq 3,5$  mm se indica directamente la realización de un estudio del cariotipo en todos los casos.

El punto de corte de riesgo para la T21 es de 1:270. Dado que en la bibliografía no se ofrece un «gold estándar», se ha establecido por consenso con el objetivo de no sobrepasar una tasa de falsos positivos del 5% para la T 21.

A la embarazada se le da un informe en el que se indica el riesgo para la T21 combinando los resultados de la ecografía del primer trimestre y de los marcadores bioquímicos. En los casos en los que el riesgo sea inferior a 1:270, se informa a la mujer de la indicación de seguir con los controles habituales del embarazo. En los casos en los que el riesgo sea  $\geq 1:270$  o la TN sea  $\geq 3,5$  mm, se ofrece a la mujer la realización de la prueba invasiva.

La indicación de una técnica invasiva (TI) es el procedimiento que permite la confirmación diagnóstica en caso de cribado positivo (riesgo  $\geq 1:270$ ) y en mujeres de alto riesgo ( $TN \geq 3,5$  mm). Estas técnicas permiten extraer una muestra de origen fetal para el estudio de su cariotipo, siendo las más habituales la biopsia de vellosidades coriales (BVC) y la amniocentesis. Para su realización se precisa consentimiento informado.

La obtención de la muestra de vellosidad corial se lleva a cabo por vía transcervical (BVC-TC) o transabdominal (BVC-TA), realizadas ambas entre las semanas 11 a 13<sup>+6</sup> días. La semana 10 de gestación es el límite inferior de aceptación general para su realización, aunque se prefiere llevar la prueba a cabo después de la semana 11 para minimizar el riesgo de reducción de miembros fetales.

La amniocentesis consiste en la extracción de líquido amniótico mediante una aguja a través de un abordaje transabdominal. Se realiza entre las semanas 11 y 14<sup>+6</sup> días (ambas incluidas), en caso de amniocentesis precoz, y desde la semana 15 en adelante, para la amniocentesis del segundo trimestre (amniocentesis clásica).

Las complicaciones principales ocasionadas por las TI son, entre otras, la pérdida fetal como efecto secundario de las mismas y la pérdida del líquido amniótico. De acuerdo con los datos proporcionados por diferentes estudios, la tasa de pérdida fetal tanto para la amniocentesis como

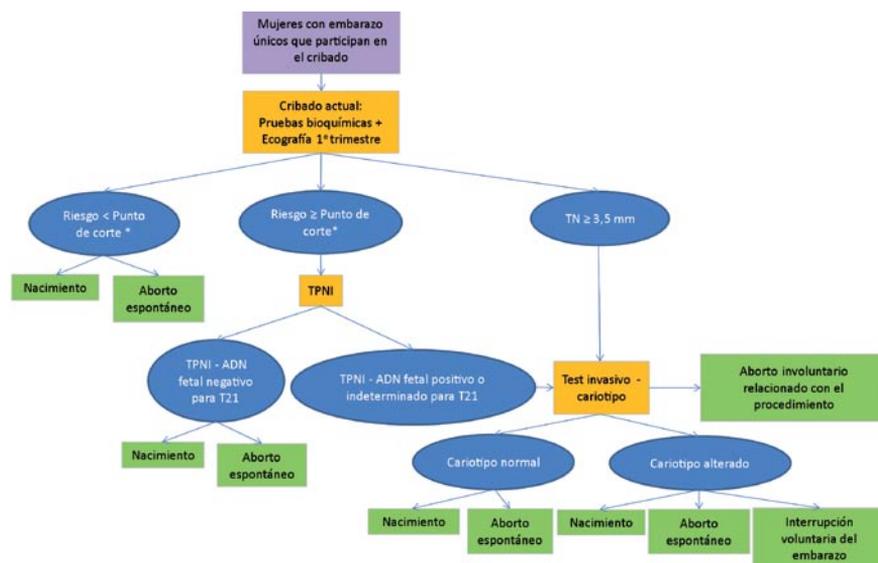
para la BVC por vía abdominal son entre el 0,5 y el 1,0% (Tabor et al. 2010). Se entiende que la BVC (tanto la BVC-TA como la BVC-TC) y la amniocentesis del segundo trimestre son técnicas igualmente seguras y que sus pérdidas fetales son similares, siempre y cuando estén realizadas por personal experimentado (Alfirevic et al. 2003, American College of Obstetricians and Gynecologists 2007 y Jackson et al. 1992).

Después de la realización de las TI, si se confirma la T21, la mujer embarazada podrá optar por la IVE o por continuar con la gestación. A partir de este momento, las mujeres que prosiguen con el embarazo siguen a riesgo de aborto espontáneo, que es más frecuente en los fetos afectados por T21 y otras cromosopatías.

### III.5.2. TPNI como prueba contingente

Los TPNI se realizan como prueba contingente, en caso de resultado positivo en la prueba de cribado del 1.º y 2.º trimestre, y antes de proceder con las TI.

Los TPNI se ofrecen a aquellas mujeres con riesgo elevado después del cribado actual, es decir, a las que se les comunica la indicación de realizarse una TI como consecuencia de tener un riesgo  $\geq 1:270$  (ver figura 2).



**Figura 2. TPNI como prueba contingente**

\* El punto de corte establecido para el caso base es de 1:270. Mientras que para el análisis de sensibilidad se establecieron puntos de corte de 1:500 y 1:1.000.

En algunos casos los TPNI deben repetirse como consecuencia de fallos de la muestra o de la prueba. A aquellas mujeres embarazadas para las que los resultados del TPNI sean positivos o indeterminados, se les ofrecerá la realización de la TI, de acuerdo a lo especificado en el cribado actual.

Después de la realización de las TI, si se confirma la T21, la mujer embarazada podrá optar por la IVE o por continuar con la gestación. A partir de este momento las mujeres que prosiguen con el embarazo siguen a riesgo de aborto espontáneo, que es más frecuente en los fetos afectados por T21 y otras cromosopatías.

### III.5.3. TPNI como prueba de cribado de primera línea

En este caso se sustituyen las pruebas bioquímicas del cribado del 1.º y 2.º trimestre por los TPNI, manteniéndose la ecografía del 1.º trimestre, al considerarse un aspecto clave en el cribado (ver figura 3). La prueba puede realizarse desde la semana 10 de gestación hasta el parto, aunque se debe tener en cuenta que la realización del test en fase temprana aumenta considerablemente la proporción de «no resultados». Las embarazadas sin resultados o con resultados indeterminados o no interpretables para el cri-

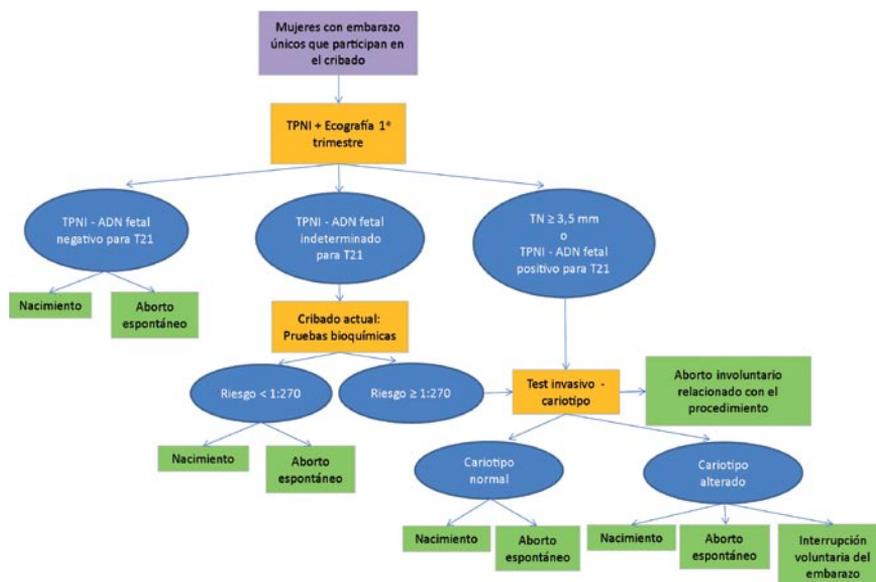


Figura 3. TPNI como prueba de cribado de primera línea

bado con ADN fetal libre, recibirán asesoramiento y se les ofrecerá la realización del cribado prenatal actual de acuerdo a lo señalado en el apartado correspondiente. Aunque se puede repetir el cribado, esto puede ocasionar retrasos en el diagnóstico de aneuploidías, potencialmente limitando las opciones reproductivas y además, solamente el 50-60% de las pruebas repetidas dan un resultado concluyente (American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion 2015).

A las mujeres embarazadas con resultado positivo en los TPNI o en las pruebas bioquímicas del cribado del 1.º y 2.º trimestre, se les ofrece la opción de realizar el TI según lo ya especificado.

Después de la realización de las TI, si se confirma la T21, la mujer embarazada podrá optar por la IVE o por continuar con la gestación. A partir de este momento, todas las embarazadas siguen a riesgo de aborto espontáneo, siendo más elevado en los casos afectos de T21.

## III.6. Población

El cálculo poblacional a partir del cual se desarrollaron los modelos correspondientes a los tres procedimientos de cribado prenatal objeto del estudio, se realizó para una hipotética cohorte de 100.000 mujeres embarazadas representativa de la población Española, a partir de la cual se calculó la población de mujeres embarazadas que participaron en el cribado prenatal para la detección de la T21. Los datos poblacionales se obtuvieron, para el periodo 2010-2013, del registro de datos del PCP del País Vasco y de los datos sobre nacimientos totales habidos en el País Vasco publicados por el Instituto Vasco de Estadística (EUSTAT). Para la realización del cálculo poblacional los datos de nacimientos se estimaron como número de embarazos.

El número de mujeres embarazadas que participaron en el programa de cribado se obtuvo restando de la cohorte inicial la proporción de mujeres que fueron a centros privados de salud para la realización del seguimiento de su embarazo, las que acudieron al SNS para el seguimiento de su embarazo, pero que rechazaron hacerse las pruebas de cribado prenatal y las que, aun aceptando la realización del cribado en el SNS, lo suspendieron por distintos motivos.

Tampoco se tuvieron en cuenta las mujeres embarazadas de gemelos, ya que de acuerdo con las recomendaciones publicadas por el «Committee on Genetics Society for Maternal-Fetal Medicine» (American College

of Obstetricians and Gynecologists Committee opinion 2015), el TPNI basado en el ADN fetal libre en sangre materna no es recomendable en mujeres con gestaciones múltiples. El modelo tampoco fue corregido para embarazos de gemelos en los que se perdió alguno de los fetos, al asumirse que los mismos quedan excluidos del TPNI.

De acuerdo con los datos obtenidos del EUSTAT y del PCP, para el periodo 2010-2013, de los 82.443 nacimientos (correspondientes a 82.443 embarazos), 64.607 madres embarazadas acudieron al SNS para el seguimiento de su embarazo, lo que supone una proporción del 78,4% del total de mujeres embarazadas del País Vasco. De estas, solamente el 0,01% rechazaron hacerse las pruebas de cribado prenatal del 1.º y 2.º trimestre y de entre las que aceptaron la realización de las pruebas de cribado, el 0,02% suspendió el mismo por distintos motivos. Conviene clarificar que las mujeres que acuden a Osakidetza para el control de su embarazo generalmente no suelen rechazar el cribado. No obstante, hay un porcentaje bastante elevado de mujeres que no acude al Servicio Público de Salud para el control de su embarazo.

La proporción de embarazos de gemelos que quedaron excluidos del análisis fue del 2,3%, calculado en función del número total de mujeres embarazadas que acudieron al SNS para el seguimiento de su embarazo (49.021), entre el número de fetos que las mismas engendraron (50.139).

Excluida la población anterior, para la cohorte de 100.000 mujeres embarazadas, se calculó que 76.573 mujeres con embarazos únicos acudieron al SNS para la realización de las pruebas de cribado prenatal para la detección de la T21.

Asumiendo que el modelo comenzó en la semana 10 de embarazo, el número de mujeres con embarazos únicos a las que se realizó el cribado en la misma fue de 76.573. Teniendo en cuenta que el riesgo absoluto de aborto espontáneo en el embarazo de una mujer a la edad gestacional de 10, 11, 12, 13, 14 y 15 semanas es del 5%, 3,5%, 2,5%, 2%, 1,5% y 1% respectivamente, (Ammon Avalos et al. 2012), el número de mujeres con embarazos únicos a las que se realizó el cribado fue de 72.744, 70.198, 68.443, 67.074 y 66.068, para las semanas gestacionales 11, 12, 13, 14 y 15, respectivamente, para cada uno de los procedimientos de cribado analizados.

## III.7. Variables incluidas en el modelo

### III.7.1. Cribado del 1.er y 2.º trimestre

En función de los datos poblacionales anteriores (proporción de madres embarazadas que acudieron al SNS para el seguimiento de su embarazo, que rechazaron hacerse las pruebas de cribado prenatal y que lo suspendieron por distintos motivos), se estimó que la cobertura del cribado del 1.º y 2.º trimestre fue del 78,38%.

De acuerdo con los datos obtenidos del PCP, del total del número de mujeres con embarazos únicos a las que se realizó el cribado prenatal para la T21, al 96,85% se les efectuó las pruebas correspondientes al cribado del 1.º trimestre, mientras que al 3,15% se les realizó las del 2.º trimestre.

Se asumió que las pruebas bioquímicas y la ecografía del pliegue nucal se realizó de forma secuencial, la primera en las semanas gestacionales 11, 12 y 13, y la segunda en la 12. Al mismo tiempo, también se asumió que la proporción de pruebas de cribado del 1.º trimestre realizadas en las semanas 11, 12 y 13 fueron del 33%, 34% y 33%.

El número de mujeres embarazadas consideradas de alto riesgo de acuerdo con los resultados de la ecografía de TN ( $TN \geq 3,5\text{mm}$ ) fue del 0,41% (fuente PCP). Para estas mujeres se asumió una prevalencia para la T21 de 1:10 (Hulstaert et al. 2014).

Los datos de sensibilidad y especificidad del cribado del 1.º y 2.º trimestre, obtenidos del PCP, fueron para el punto de corte de riesgo de T21 de 1:270 del 89,75% (IC 95%: 85,95% a 93,56%) y del 95,65% (IC 95%: 95,48% a 95,82%), respectivamente. En función de estos datos y de los de prevalencia del SD, 0,43% (fuente PCP), se obtuvieron el número de verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos del cribado del 1.º y 2.º trimestre para la cohorte de población calculada de mujeres con embarazos únicos correspondientes a la semana gestacional 14, semana a partir de la cual se desarrolló el modelo.

El coste de las pruebas del 1.º y 2.º trimestre, 76 € para cada una, se calculó agregando al coste de la consulta de la matrona de atención primaria (24 €), el de extracción de la muestra de sangre a la embarazada (19 €), el de gestión de pedido del análisis de los marcadores bioquímicos correspondientes (5 €) y el del análisis de los marcadores bioquímicos (PAPP-A: 14 €,  $\beta$ -GCH: 14 € y AFP: 14 €). Dichos costes se obtuvieron del «libro de tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para el año 2015».

### III.7.2. Test prenatales no-invasivos (TPNI)

En el modelo se asumió que la cobertura del cribado prenatal con los TPNI como prueba de cribado de primera línea fue igual a la del cribado del 1.º y 2.º trimestre, 78,38%, y que la prueba del TPNI se realizó en la semana 12.

Al igual que para el cribado del 1.º y 2.º trimestre, en los procedimientos en los que los TPNI se utilizaron como prueba primaria de cribado o como prueba de triage, el número de mujeres embarazadas consideradas de alto riesgo, TN  $\geq$ 3,5mm, fue del 0,41% (fuente PCP), siendo su prevalencia para la T21 de 1:10 (Hulstaert et al. 2014).

Aproximadamente del 1% al 8% de los TPNI fallan como consecuencia de la insuficiente fracción fetal de las muestras (Bianchi et al. 2012, Norton et al. 2012, Palomaki et al. 2011 y Pergament et al. 2014). Hulstaert y cols., indicaron en su estudio que en base a estimaciones realizadas en dos laboratorios Belgas encargados de la realización del TPNI, el 7% de los TPNI en la semana gestacional 10, el 4% en la semana 12 y el 3% en la semana 13 son pruebas fallidas, siendo dichas proporciones un 2% menor después de la repetición de la prueba. Dichos datos, estaban en consonancia con los datos publicados por Benn y cols. (Benn et al. 2013a). En el modelo se asumió que el 2% de los TPNI no reportaron resultado o fueron indeterminados o no interpretables.

Los datos sobre sensibilidad y especificidad de los TPNI se obtuvieron a partir de una revisión de la evidencia publicada. Para la T21 se asumió que la sensibilidad y especificidad de los TPNI fue del 99,3% (IC 95%: 98,2% a 99,8%) y del 99,84% (IC 95%: 99,69% a 99,92%) (Benn et al. 2013a y American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion 2015). En función de estos datos y de los de prevalencia del SD, 0,43% (fuente PCP), se obtuvieron el número de verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos del cribado con el TPNI para la cohorte de población calculada de mujeres con embarazos únicos correspondientes a la semana gestacional 14, semana a partir de la cual se desarrolló el modelo.

El coste base de la prueba del TPNI se estimó en 550 €, precio al que algunos laboratorios suministran el test a centros de salud privados. No se contabilizaron costes adicionales por asesoramiento genético para el TPNI, ya que se asume que se realizó de forma similar que en el cribado habitual.

Al coste inicial de la prueba del TPNI, se cargó el coste de una segunda prueba si la primera se considera insatisfactoria debido a la insuficiente muestra de ADN fetal libre en sangre materna. Se asumió que en la semana 12 el número de pruebas repetidas fue del 4%.

### III.7.3. Técnicas invasivas

El método de confirmación diagnóstica en caso de cribado positivo (riesgo  $\geq 1/270$ ) es la indicación de una TI. De acuerdo con los datos proporcionados por el PCP, un 4,82% de las mujeres con resultado de cribado positivo después de cribado de 1.<sup>er</sup> y 2.<sup>o</sup> trimestre, rechazaron realizarse la TI para la confirmación del diagnóstico (el 95,18% aceptó realizarlo). Se asumió la misma proporción para el caso en el que el TPNI fuese positivo. En el modelo también se tuvo en cuenta el número de TI que se realizaron a las mujeres consideradas de alto riesgo,  $TN \geq 3,5\text{mm}$ .

Se asumió que la sensibilidad y especificidad de las pruebas invasivas fue del 100%. En un estudio (Harris et al. 2004) se encontró que la sensibilidad de la prueba BVC fue del 98,47% (CI al 95%: 97,5% a 100%), algo menor comparada con el 99,32% (CI al 95%: 98,6% a 100%) correspondiente a la de la amniocentesis, y que la especificidad fue del 99,83% y del 99,86%, respectivamente.

Para el cálculo del coste de la TI, de acuerdo con los datos extraídos del PCP, se estimó que los procedimientos invasivos se realizaron en la semana 14 y que en el 83% de los casos, la prueba invasiva fue la amniocentesis y en el 17% la BVC.

El coste de la TI (855,13 €) se obtuvo agregando al 83% del coste del cariotipo de líquido amniótico (451 €), el 17% del coste del cariotipo de vello corial (840 €) y el coste del control ecográfico utilizado para la realización de ambos procedimientos (388 €). Los costes se obtuvieron del «libro de tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para el año 2015».

En cuanto a los efectos adversos ocasionados por la TI, conforme a los datos extraídos del PCP, la proporción de abortos relacionados con el procedimiento tras TI fue del 0,69%. De acuerdo con datos proporcionados por estudios aleatorizados, revisiones sistemáticas y un registro nacional, la pérdida fetal, tanto para la amniocentesis como para la BVC fue del 0,5-1% (Tabor et al. 2010). Se asumió que esto no supuso un incremento en el coste inicial.

Por otro lado, la ruptura de la membrana con pérdida de líquido amniótico tras la TI puede dar lugar a ingreso hospitalario, lo cual ocurre en el 1-2% de los procedimientos, con oligohidramnios sostenido en el 0,3% (Richter et al. 2013). El riesgo de hospitalización durante una semana por pérdida de líquido amniótico se asumió del 1%. El coste de la estancia hospitalaria ocasionado por esta pérdida se contabilizó con arreglo al GRD 886 «otros diagnósticos anteparto sin procedimiento quirúrgico», el cual se

valoró en 1.577 € conforme al «libro de tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para el año 2015». No se incluyeron los costes relacionados con el síndrome de dificultad respiratoria neonatal ni con la neumonía congénita, efectos adversos ocasionados más frecuentemente tras la amniocentesis realizada durante el segundo trimestre.

#### **III.7.4. Interrupción voluntaria del embarazo**

Dos revisiones sistemáticas señalaron una tasa de IVE en mujeres con diagnóstico positivo de T21 tras la TI del 89-97% (Choi et al. 2012) y del 67% (rango 61%-93%) (Natoli et al. 2012), aunque esta última se restringió a informes realizados en EE.UU. En el modelo, el número de mujeres que interrumpieron voluntariamente el embarazo como consecuencia de diagnóstico positivo de T21 tras la TI fue del 94% (fuente PCP).

El coste de la IVE se contabilizó de acuerdo con el valor reseñado en el «libro de tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para el año 2015» para el GRD 381 «aborto con dilatación y legrado, aspiración o histerectomía», el cual se valoró en 1.825 €.

El número de interrupciones del embarazo se modeló en un solo paso entre la semana 14 y la 40.

#### **III.7.5. Abortos espontáneos**

Después del diagnóstico prenatal, tanto las mujeres embarazadas diagnosticadas con o sin T21 podrían sufrir abortos espontáneos, lo cual se tuvo en cuenta en el modelo. La tasa general de aborto espontáneo se estableció en un 5%, 2,5% y 1,5% después de la semana gestacional 10, 12 y 14, respectivamente (Ammon Avalor et al. 2012). Entre las mujeres diagnosticadas con T21, las tasas fueron superiores a las anteriores, siendo del 36%, 30% y 25% para las semanas gestacionales 10, 12 y 14, respectivamente (Snijders et al. 1999).

Las mujeres que sufrieron un aborto espontáneo dejaron el modelo sin mayores consecuencias en costes y efectos.

#### **III.7.6. Otras asunciones**

No se tuvieron en cuenta los efectos del cribado para la trisomía 13 y 18. Los TPNI no reemplazaron el cribado mediante ecografía de TN. Se excluyeron todos los embarazos de gemelos, aunque solo los embarazos de

**Tabla 3. Variables incluidas en el modelo (caso base)**

Parámetro	Valor	Fuente
Mujeres embarazadas que acuden al SNS para el seguimiento de su embarazo	78,40%	Estimación en base a datos del EUSTAT <sup>#</sup> y PCP <sup>^</sup>
Mujeres embarazadas de gemelos	2,30%	PCP
Mujeres embarazadas que rechazan el cribado	0,01%	PCP
Mujeres embarazadas que suspenden el cribado	0,02%	PCP
Prevalencia Síndrome Down	0,43%	PCP
<i>Cribado 1.º y 2.º trimestre</i>		
Cobertura cribado 1.º y 2.º trimestre	78,38%	Estimación
Pruebas de cribado del 1.º trimestre realizadas	96,85%	PCP
En la semana 11	33,00%	Estimación
En la semana 12	34,00%	Estimación
En la semana 13	33,00%	Estimación
Pruebas de cribado del 2.º trimestre realizadas	3,15%	PCP
Mujeres embarazadas de alto riesgo (TN≥3,5mm) para T21	0,41%	PCP
Prevalencia para la T21	1:10	Hulstaert et al. 2014
Sensibilidad	89,75%	PCP
Especificidad	95,65%	PCP
<i>TPNI</i>		
Cobertura cribado con TPNI como prueba primaria	78,38%	Asunción
Pruebas TPNI repetidas	4,00%	Hulstaert et al. 2014
Pruebas TPNI sin resultado (pruebas fallidas)	2,00%	Hulstaert et al. 2014
Sensibilidad	99,30%	Benn et al. 2013a
Especificidad	99,84%	Benn et al. 2013a
<i>Técnica invasiva (BVC, Amniocentesis)</i>		
Rechazo de la TI	4,82%	PCP
Abortos relacionados con la TI	0,69%	PCP
Hospitalización por pérdida de líquido amniótico	1,00%	Hulstaert et al. 2014
Sensibilidad	100,00%	Asunción
Especificidad	100,00%	Asunción
IVE tras TI positivo en T21	94,00%	PCP
<i>Aborto espontáneo para todas las mujeres embarazadas</i>		
		Ammon Avalor et al. 2012
En la semana 10	5,00%	
En la semana 12	2,50%	
En la semana 14	1,50%	
<i>Aborto espontáneo para mujeres embarazadas con T21</i>		
		Snijders et al. 1999
En la semana 10	36,00%	
En la semana 12	30,00%	
En la semana 14	25,00%	
<i>Costes</i>		
Consulta matrona AP	24 €	Tarifas Osakidetza 2015*
Extracción de muestra sangre	19 €	Tarifas Osakidetza 2015*
Gestión de pedido de análisis	5 €	Tarifas Osakidetza 2015*

.../...

.../...

Parámetro	Valor	Fuente
PAPP-A	14 €	Tarifas Osakidetza 2015*
β-GCH	14 €	Tarifas Osakidetza 2015*
AFP	14 €	Tarifas Osakidetza 2015*
Control ecográfico amniocentesis	338 €	Tarifas Osakidetza 2015*
Cariotipo de líquido amniótico	451 €	Tarifas Osakidetza 2015*
Cariotipo de vellosidad corial	840 €	Tarifas Osakidetza 2015*
TPNI	550 €	Asunción
IVE (GRD 381)	1.825 €	Tarifas Osakidetza 2015*
Hospitalización por pérdida de líquido amniótico (GRD 886)	1.577 €	Tarifas Osakidetza 2015*

\* Instituto Vasco de Estadística.

^ Programa de Cribado Prenatal del Síndrome de Down y otras Anomalías Cromosómicas (PCP).

\* Libro de tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para el año 2015.

gemelos dicigóticos tienen contraindicaciones para el TPNI. También se excluyó del TPNI a las mujeres de >100 kg, ya que se asumió que los fallos de las pruebas en estas mujeres estuvieron incluidos en el 2% de los TPNI sin resultado. Tampoco se incluyeron a las mujeres embarazadas que sufrieron una transfusión o trasplante en los tres meses anteriores a la realización de los TPNI. No se tuvieron en cuenta los efectos a largo plazo en costes y resultados de los nacidos con SD.

## III.8. Análisis económico

El análisis económico se realizó para determinar cuál de los procedimientos de cribado analizados (cribado del 1.<sup>er</sup> y 2.<sup>o</sup> trimestre (cribado actual), TPNI como prueba contingente (test de triage) y TPNI como prueba de cribado de primera línea) era más coste-efectivo. Para ello, se calculó el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de cada una de las alternativas frente a las demás. El RCEI se obtuvo como cociente entre el coste incremental y la efectividad incremental ( $RCEI = \Delta C / \Delta E$ ). Dicho ratio indicó el coste incremental que supuso la utilización de una alternativa de cribado frente a otra por un caso extra de SD diagnosticado.

### III.8.1. Análisis de sensibilidad

Para examinar la incertidumbre que podrían presentar las distintas variables sobre las que se basó el análisis se realizó un análisis de sensibilidad univariante y otro bivariante. De acuerdo con la opinión de expertos,

se estimó que las variables más relevantes sobre las que se debería actuar para comprobar el efecto que una variación de las mismas tendría sobre el análisis económico eran las siguientes: el coste de los TPNI, el punto de corte de riesgo para la T21 en el programa de cribado en el que los TPNI se utilizaron como prueba contingente y la cobertura del cribado prenatal en el programa de cribado en el que los TPNI se utilizaron como prueba primaria de cribado.

En el análisis económico se estimó una cobertura del cribado prenatal actual para el periodo 2010-2013 del 78,38%, para un porcentaje del 78,40% de embarazadas que acudieron al SNS para el seguimiento de su embarazo. Se asume que si el SNS ofreciera los TPNI como prueba primaria en el cribado prenatal, la tasa de aceptación podría aumentar al producirse un trasvase de mujeres desde el sector privado al público (SNS) para el seguimiento de su embarazo. Dos encuestas realizadas en el Reino Unido y Holanda sugieren una tasa de cobertura del 88,2% y del 81%, respectivamente (Lewis et al. 2013, Verweij et al. 2013). Para la alternativa en la que el TPNI se emplea como prueba primaria de cribado, se realizó un análisis de sensibilidad para una tasa de mujeres que realizó el seguimiento de su embarazo en el SNS del 90%, lo que propició una cobertura del 89,97% (el porcentaje de mujeres que rechazaron hacerse las pruebas de cribado y el de mujeres que las suspendieron fue el mismo que el del caso base).

El coste de los TPNI para el caso base fue de 550 €. Si el TPNI se utilizase como prueba primaria en el cribado prenatal de la T21, se estima que el número de mujeres embarazadas que optasen por su realización aumentaría, lo que ocasionaría economías de escala que podrían tener como resultado una disminución en su coste. El análisis de sensibilidad se realizó para un coste de los TPNI de 150 € y de 76 € (igual que el del cribado del 1.º y 2.º trimestre).

En el caso base, el punto de corte de riesgo elegido es 1:270 con el fin de no sobrepasar una tasa de falsos positivos del 5% para la T21. Una disminución del corte de riesgo hasta 1:500 o 1:1.000 incrementaría la sensibilidad desde el 89,75% hasta el 92,21% o 94,26%, disminuyendo los falsos negativos de 25 hasta 19 o 14, respectivamente (ver tabla 4). De acuerdo con opiniones dadas por obstetras y la SEGO, para el programa de cribado prenatal de SD en el que los TPNI se utilizaron como prueba contingente, se realizó un análisis en el que los puntos de corte de riesgo para T21 fueron de 1:270; 1:500 y 1:1.000.

**Tabla 4. Sensibilidad y especificidad en función del punto de riesgo de corte en el actual programa de Cribado (PCP)\***

Riesgo	VP	FP	FN	VN	Sensibilidad	Especificidad	TFP	TFN
1:270	219	2451	25	53.880	89,75%	95,65%	4,35%	10,25%
1:500	225	3992	19	52.339	92,21%	92,91%	7,09%	7,79%
1:1000	230	7192	14	49.139	94,26%	87,23%	12,77%	5,74%

\* Datos obtenidos del Programa de Cribado Prenatal del Síndrome de Down y otras Anomalías Cromosómicas del País Vasco (PCP).

En el análisis de sensibilidad univariante se modificó por separado el valor base de las variables coste de los TPNI, punto de corte de riesgo y tasa de aceptación del cribado prenatal de la T21 con los TPNI como prueba primaria de cribado, mientras que en el análisis bivariante se modificaron conjuntamente las variables coste TPNI y tasa de aceptación.



## IV. Resultados

### IV.1. Evidencia sobre la precisión de los TPNI para la detección del síndrome de Down

La evidencia sobre la precisión de los TPNI para la detección del SD se obtuvo a partir de dos recientes meta-análisis de alta calidad metodológica, en los que se incluyeron un total de 45 estudios y 203.398 mujeres embarazadas (Gil et al. 2015, Taylor-Phillips et al. 2016).

En el reciente meta-análisis de alta calidad metodológica realizado por Taylor-Phillips y cols., se incluyeron 41 estudios publicados desde 2007 hasta 2015 para establecer la precisión de los TPNI para la detección del SD, el síndrome de Edwards y el síndrome de Patau durante el primer trimestre de gestación (Taylor-Phillips et al. 2016). En este meta-análisis se incluyeron los dos estudios con mayor tamaño muestral realizados hasta la fecha (Zhang et al. 2015, Norton et al. 2015). La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la RS se evaluaron en base al QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*), observándose que la mayoría de los estudios incluidos tenían un alto riesgo de sesgo y únicamente dos estudios fueron considerados con bajo riesgo de sesgo en todos los dominios de la herramienta empleada. La mayoría de los estudios (n=24) se realizaron con muestras de mujeres embarazadas con alto riesgo de aneuploidías (es decir, con alto riesgo determinado tras las pruebas de cribado del primer trimestre, anomalías ecográficas, avanzada edad materna, con historia personal o familiar de aneuploidías) a las que se les estaban realizando las pruebas invasivas para la confirmación del diagnóstico. No obstante, en la revisión también se incluyeron seis estudios sobre la población obstétrica general. La técnica de detección empleada en la mayoría de los estudios fue el MPSS (*secuenciación masiva forzada en paralelo*) (n=24), en nueve estudios se empleó el DANSR (*secuenciación masiva dirigida en paralelo*) y en cinco estudios se empleó la tecnología SNP (*análisis del polimorfismo de un solo nucleótido*). Cuarenta de los estudios incluidos informaron sobre la precisión diagnóstica de los TPNI para la detección de la T21 (n=203.346).

La sensibilidad agrupada para el SD derivada de regresión bivariable de efectos aleatorios de 40 estudios fue del 99,3% (IC 95%: 98,9%

a 99,6%) y la especificidad agrupada fue del 99,9% (IC 95%: 99,9% a 100%). La sensibilidad agrupada para la población obstétrica general fue del 95,9% (IC 95%: 87,4% a 98,7%) y la especificidad fue del 99,9% (IC 95%: 99,8% a 100%) (datos derivados de seis estudios), mientras que para la población de embarazadas de alto riesgo la sensibilidad fue del 97,3% (IC 95%: 95,1% a 98,5%) y la especificidad fue del 99,7% (IC 95%: 99,4% a 99,8%) (datos derivados de 22 estudios). Por lo tanto, las estimaciones de la sensibilidad fueron un 1,4% superiores en la población de alto riesgo en comparación con la población obstétrica general. De este modo, la precisión de los TPNI estimada en la población obstétrica de alto riesgo, teniendo en cuenta que de 10.000 embarazos el 3,3% de los fetos tendrá SD (333 casos de SD por cada 10.000 embarazos), es de 324 casos de SD detectados, con nueve casos no detectados y 31 falsos positivos. Por consiguiente, el 91% de los embarazos de alto riesgo con resultados positivos en los TPNI tendrán SD. En la población obstétrica general, en la que la prevalencia del SD es menor (0,4%, es decir 435 por cada 100.000 embarazos), el valor predictivo positivo (VPP) es inferior. Así, en 100.000 embarazos en la población obstétrica general, se detectarán 417 casos de SD, con 18 casos no detectados y 94 falsos positivos. Por lo tanto, el 82% de los embarazos en población general con resultados de TPNI positivos tendrán SD.

Se observó que la sensibilidad de los TPNI fue superior en embarazos únicos (sensibilidad agrupada del 97,7% (IC 95%: 96,5% a 98,5%) (datos derivados de 36 estudios) en comparación con embarazos gemelares (sensibilidad agrupada del 89,4% (IC95%: 75,0% a 96,0%) (datos derivados de cuatro estudios). No obstante, la especificidad estimada no varió demasiado entre los embarazos únicos y los embarazos gemelares, siendo del 99,8% y el 99,6%, respectivamente. Por lo tanto, se puede concluir que los TPNI son menos exitosos en embarazos gemelares que en embarazos únicos (Gil et al. 2015, Taylor-Phillips et al. 2016). La precisión de los TPNI no varió en función de la técnica empleada para el diagnóstico (i.e.: DANSR, MPSS o SNP).

La tasa de fallo analítico (fallo de los TPNI) observada en los distintos estudios varió entre el 0% y el 12,7% (Zimmermann et al. 2012). Asimismo, entre los 5.789 embarazos en los que fue necesaria la repetición del test, 803 (el 13,9%) volvieron a fallar no pudiendo obtenerse resultados. Hay evidencia de que la tasa de fallo de los TPNI es mayor cuanto menor es la edad gestacional y en embarazos aneuploides (Pergament et al. 2014, Norton et al. 2015). Cuando los autores incluyeron la tasa de fallo de los TPNI en el meta-análisis, las estimaciones de sensibilidad y especificidad disminuyeron un 1,7% y un 2,0%, respectivamente, para el SD. Por esta ra-

zón, los autores reseñan que la exclusión de las tasas de fallo de la prueba de los cálculos de la precisión de los TPNI puede haber sobreestimado dicha precisión. Los autores de los dos meta-análisis de alta calidad metodológica revisados concluyen que los TPNI no pueden considerarse diagnósticos (Gill et al. 2015, Taylor-Phillips, 2016).

En el meta-análisis desarrollado por Gil y cols. se incluyeron 24 estudios que informaban sobre el la precisión diagnóstica de los TPNI para la detección de la T21 en embarazos únicos (n=22.659) y cinco estudios sobre embarazos gemelares (n=430). Entre los estudios incluidos las tasas de detección del SD variaron entre el 94,4% y el 100% y la tasa de falsos positivos fueron de entre el 0% al 2,05%. Las tasas de detección y tasas de falsos positivos ponderadas agrupadas fueron del 99,2% (IC 95%: 98,5% a 99,6%) y del 0,09% (IC 95%: 0,05% a 0,14%), respectivamente. En el meta-análisis se incluyeron cinco estudios con embarazos gemelares, para los que se obtuvo una tasa de detección del 93,7% (IC 95%: 83,6% a 99,2%) y una tasa de falsos positivos del 0,23% (IC 95%: 0,00% a 0,92%). En el estudio también se incluyeron cinco estudios realizados sobre la población obstétrica general obteniéndose una tasa de detección del 100% y una tasa de falsos positivos del 0,08%.

## IV.2. Resultados de la evaluación económica para los tres procedimientos de cribado a estudio

Los resultados obtenidos para los tres procedimientos de cribado prenatal de T21 de referencia quedan reflejados en las tablas 5A y 5B. Para el caso base (en líneas generales: cobertura del cribado del 78,38%, mujeres embarazadas a las que se les realizó el cribado en la semana 14 igual a 67.074, punto de corte de riesgo para la T21  $\geq 1:270$  y precio de los TPNI de 550 €) los resultados fueron:

**Tabla 5. Resultados de las estrategias de cribado prenatal de T21 para el caso base**

**5A. Efectividad**

	N.º de mujeres con prueba de cribado de 1.º y 2.º trimestre	N.º de mujeres con TPNI	N.º de TPNI con resultado positivo	N.º TI diagnósticas realizadas*	N.º de abortos involuntarios relacionados con las TI	N.º de casos de T21 detectados
Cribado de 1.º y 2.º trimestre (cribado actual)	66.799	—	—	3.275	23	271
TPNI como prueba contingente	66.799	3.152	251	579	4	269
TPNI como prueba de cribado de primera línea	1.336	66.799	280	700	5	296

\* Del total de TI diagnósticos realizados 271 corresponden a mujeres embarazadas consideradas de alto riesgo (TN  $\geq$ 3,5mm).

**5B. Costes**

	Pruebas cribado 1.º y 2.º trimestre	TPNI	Test Invasivo	Hospitalización por pérdida de fluido amniótico e IVE por T21	Total
Cribado de 1.º y 2.º trimestre (cribado actual)	5.292.716 €	—	3.093.565 €	515.591 €	8.901.872 €
TPNI como prueba contingente	5.292.716 €	1.802.350 €	546.923 €	469.362 €	8.111.351 €
TPNI como prueba de cribado de primera línea	101.536 €	40.114.800 €	661.220 €	518.389 €	41.395.745 €

### **Cribado del 1.º y 2.º trimestre (cribado actual)**

En el cribado actual, a 66.799 mujeres con embarazos únicos se les realizó las pruebas de cribado de 1.º y 2.º trimestre. A 3.275 se les hizo una TI de diagnóstico (271 correspondientes a embarazadas consideradas de alto riesgo (TN  $\geq 3,5\text{mm}$ )), siendo el número de abortos involuntarios relacionados con las mismas de 23 y el de casos de SD detectados de 271. El coste total del procedimiento de cribado fue de 8.901.872 €, correspondiendo el 59% al coste de las pruebas de cribado y el 35% al de las TI.

### **TPNI como prueba contingente**

De un total de 66.799 mujeres que participaron en el cribado, a 3.152 con resultado positivo en las pruebas de cribado del 1.º y 2.º trimestre se les realizó un TPNI como prueba contingente, resultando 251 casos positivos en la misma. El número de TI de diagnóstico realizadas fueron de 579 (271 correspondientes a embarazadas consideradas de alto riesgo (TN  $\geq 3,5\text{mm}$ )), siendo el número de abortos involuntarios relacionados con las mismas de 4 y el de casos de SD detectados de 269. El coste total del procedimiento de cribado fue de 8.111.351 €, correspondiendo el 65% al coste de las pruebas de cribado de 1.º y 2.º trimestre, el 22% al de los TPNI y el 7% al de las TI.

La utilización de los TPNI como prueba contingente en comparación con el cribado actual supuso un menor número de abortos relacionados con las TI (consecuencia del menor número de pruebas que se realizan) y una pequeña disminución en el número de casos de T21 detectados (debido al número de mujeres que tienen un alto riesgo de acuerdo con el resultado de los TPNI pero que optan por no realizarse la TI), todo ello a un menor coste.

### **TPNI como prueba de cribado de primera línea**

Con los TPNI como prueba primaria de cribado, de 66.799 mujeres cribadas, a 1.336 se les ofreció realizarse las pruebas del cribado actual como consecuencia de la falta de resultados de la prueba primaria. Del total de mujeres a las que se les realizaron los TPNI, 280 dieron resultado positivo en la prueba. El número de TI diagnósticas realizadas fueron de 700 (271 correspondientes a embarazadas consideradas de alto riesgo (TN  $\geq 3,5\text{mm}$ )), siendo el número de abortos involuntarios relacionados con las mismas de 5 y el de casos de SD detectados de 296. El coste total del procedimiento de cribado fue de 41.395.945 €, correspondiendo el 97% al coste de los TPNI.

Los TPNI como prueba primaria de cribado supusieron en comparación con el cribado actual un menor número de abortos relacionados con las TI (consecuencia del menor número de estas que se realizan) y un mayor número de casos de T21 detectados (debido a la mayor exactitud (especificidad y sensibilidad) de los TPNI en comparación con el cribado actual), todo ello a un coste mayor.

### IV.3. Análisis económico

Los resultados del análisis económico realizado para determinar cuál de los tres procedimientos de cribado de la T21 es más coste-efectivo, quedan reflejados en la tabla 6 y en la figura 4.

El análisis coste-efectividad en el que se comparó cada una de las alternativas con las demás indicó que:

- Cuando se comparó los TPNI como prueba de cribado de primera línea frente al cribado del 1.º y 2.º trimestre (cribado actual), la primera alternativa fue más cara y más efectiva que la segunda. El RCEI calculado señaló un coste incremental de 1.299.763 € por caso extra de SD detectado.
- Cuando se comparó los TPNI como prueba contingente (prueba de triaje) frente al cribado del 1.º y 2.º trimestre (cribado actual), la primera alternativa fue más barata pero menos efectiva.
- Cuando se comparó los TPNI como prueba de cribado de primera línea frente a los TPNI como prueba contingente, la primera alternativa es más cara y más efectiva. El RCEI calculado señaló un coste incremental de 1.232.763 € por caso extra de SD detectado.

**Tabla 6. Resultados del análisis coste-efectividad**

	Coste incremental (€)	Efectividad incremental (T21 extra detectados)	RCEI (€/ caso T21 extra detectado)
<b>ALTERNATIVAS</b>			
TPNI como prueba primaria de cribado vs cribado del 1.º y 2.º trimestre	32.494.073	25	1.299.763
TPNI como prueba contingente vs cribado del 1.º y 2.º trimestre	-790.521	-2	—
TPNI como prueba primaria de cribado vs TPNI como prueba contingente	33.284.594	27	1.232.763

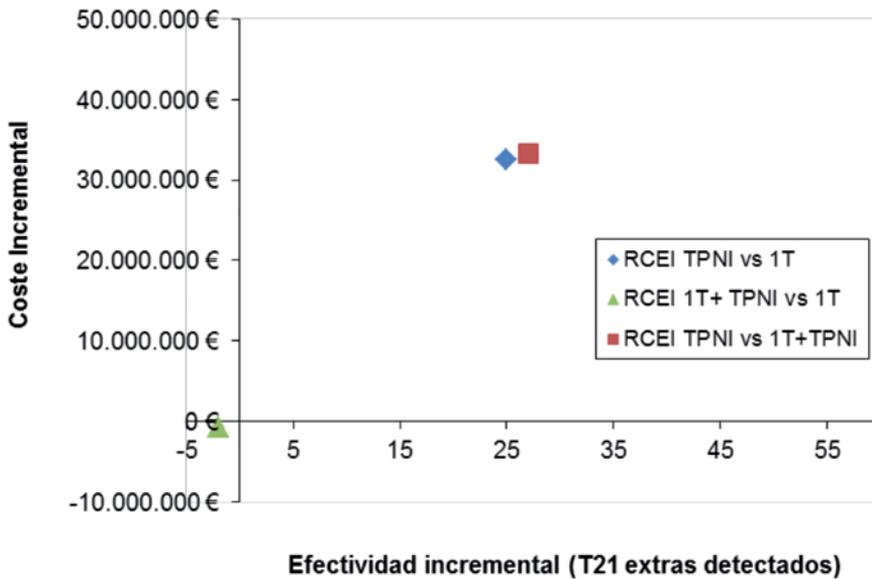


Figura 4. Plano coste-efectividad incremental

## IV.4. Análisis de sensibilidad

Tras el análisis de sensibilidad univariante se obtuvieron los siguientes resultados:

### IV.4.1. Variación en el precio del TPNI

Cuando se utilizó como prueba primaria de cribado, a un precio de los TPNI igual a 150 €, el coste total del procedimiento de cribado fue de 12.221.545 €, mientras que cuando se empleó como prueba contingente, el coste total fue de 6.800.551 € (tabla 7).

Cuando el precio fue de 76 €, igual al de las pruebas de cribado del 1.<sup>er</sup> y 2.<sup>o</sup> trimestre, y los TPNI se utilizaron como prueba primaria de cribado, el coste total del procedimiento de cribado fue de 6.824.281 €, siendo de 6.558.053 € cuando se empleó como prueba de contingente (tabla 7).

**Tabla 7. Análisis de sensibilidad univariante. Precio de los TPNI 150 € o 76 €**

	Pruebas cribado 1.º y 2.º trimestre	TPNI		Test Invasivo	Hospitalización por pérdida de fluido amniótico e IVE por T21	Total	
		150 €	76 €			TPNI 150 €	TPNI 76 €
Cribado de 1.º y 2.º trimestre (cribado actual)	5.292.716 €	—	—	3.093.565 €	518.591 €	8.901.872 €	8.901.872 €
TPNI como prueba contingente	5.292.716 €	491.550 €	249.052 €	546.923 €	469.362 €	6.800.551 €	6.558.053 €
TPNI como prueba de cribado de primera línea	101.536 €	10.940.400 €	5.543.136 €	661.220 €	518.389 €	12.221.545 €	6.824.281 €

Para un precio de los TPNI de 150 € (tabla 8 A), el análisis coste-efectividad señaló que la alternativa TPNI como prueba de cribado de primera línea comparada con el cribado del 1.º y 2.º trimestre (cribado actual), fue más cara y más efectiva que la segunda (para los datos de efectividad ver tabla 5A), indicando el RCEI calculado un coste incremental de 132.787 € por caso extra de SD detectado. Cuando se comparó frente a la alternativa TPNI como prueba contingente, la primera fue más costosa y más efectiva (para los datos de efectividad ver tabla 5A), y su RCEI señaló un coste incremental de 200.777 € por caso extra de SD detectado. Por último, cuando las alternativas comparadas fueron los TPNI como prueba contingente frente al cribado actual, la primera fue menos costosa y menos efectiva.

Cuando el precio de los TPNI fue de 76 € (tabla 8B), el análisis coste-efectividad mostró que la alternativa TPNI como prueba de cribado de primera línea frente al cribado del 1.º y 2.º trimestre (cribado actual), fue más barata y más efectiva que la segunda (para los datos de efectividad ver tabla 5A), es decir fue la alternativa dominante. Cuando se comparó frente a la alternativa TPNI como prueba contingente, la primera fue más costosa y más efectiva (para los datos de efectividad ver tabla 5A), y su RCEI señaló un coste incremental de 9.860 € por caso extra de SD. Por último, cuando las alternativas comparadas fueron los TPNI como prueba contingente frente al cribado actual, la primera fue menos costosa y menos efectiva.

**Tabla 8. Análisis coste-efectividad. Precio del TPNI 150 € o 76 €****8A. Precio del TPNI igual a 150 €**

	Coste incremental (€)	Efectividad incremental (T21 extras detectados)	RCEI (€/ caso T21 extra detectado)
<b>ALTERNATIVAS</b>			
TPNI como prueba primaria de cribado vs cribado del 1.º y 2.º trimestre	3.319.673	25	132.787
TPNI como prueba contingente vs cribado del 1.º y 2.º trimestre	-2.101.321	-2	—
TPNI como prueba primaria de cribado vs TPNI como prueba contingente	5.420	27	200.777

**8B. Precio del TPNI igual a 76 €**

	Coste incremental (€)	Efectividad incremental (T21 extras detectados)	RCEI (€/ caso T21 extra detectado)
<b>ALTERNATIVAS</b>			
TPNI como prueba primaria de cribado vs cribado del 1.º y 2.º trimestre	-2.077.591	25	Dominante
TPNI como prueba contingente vs cribado del 1.º y 2.º trimestre	-2.343.819	-2	—
TPNI como prueba primaria de cribado vs TPNI como prueba contingente	266.228	27	9.860

**IV.4.2. Variación en la cobertura para el TPNI**

Para una cobertura del cribado prenatal del 89,97%, consecuencia de la utilización de los TPNI como prueba primaria en un programa de cribado prenatal de SD, el número de mujeres con embarazos únicos a las que se les realizó el cribado fue de 76.684. De estas, a 1.534 se les ofreció realizarse las pruebas del cribado actual como consecuencia de la falta de resultados de la prueba primaria. Del total de mujeres a las que se les hizo el TPNI, 322 dieron resultado positivo en la prueba. El número de TI diagnósticas realizadas fue de 805 (316 correspondientes a embarazos considerados de alto riesgo ( $TN \geq 3,5mm$ ), siendo el número de abortos involuntarios relacionados con las mismas de 5 y el de casos de SD detec-

tados de 341 (tabla 9A). El coste total del procedimiento de cribado fue de 47.524.553 €, correspondiendo el 97% al coste del TPNI (tabla 9B).

**Tabla 9. Análisis de sensibilidad univariante. Cobertura de cribado 89,97%**

**9A. Efectividad**

		N.º de mujeres con pruebas de cribado de 1.º y 2.º trimestre	N.º de mujeres con TPNI	N.º de TPNI con resultado positivo	N.º TI diagnósticas realizadas*	N.º de abortos involuntarios relacionados con TI	N.º de casos de T21 detectados
Cribado de 1.º y 2.º trimestre (cribado actual)		66.799	—	—	3.275	23	271
TPNI como prueba contingente		66.799	3.152	251	579	4	269
TPNI como prueba de cribado de primera línea	Cobertura 89,97%	1.534	76.684	322	805	5	341

\* Del total de TI diagnósticos realizados 271 corresponden a mujeres embarazadas consideradas de alto riesgo (TN  $\geq$ 3,5mm).

**9B. Costes**

		Pruebas cribado 1.º y 2.º trimestre	TPNI	Test Invasivo	Hospitalización por pérdida de fluido amniótico e IVE por T21	Total
Cribado de 1.º y 2.º trimestre (cribado actual)		5.292.716 €	—	3.093.565 €	515.591 €	8.901.872 €
TPNI como prueba contingente		5.292.716 €	1.802.350 €	546.923 €	469.362 €	8.111.351 €
TPNI como prueba de cribado de primera línea	Cobertura 89,97%	116.584 €	46.050.950 €	760.403 €	596.616 €	47.524.553 €

El análisis coste-efectividad, (tabla 10) señaló que la alternativa TPNI como prueba de cribado de primera línea comparada con el cribado de 1.º y 2.º trimestre (cribado actual), fue más cara y más efectiva que la segunda, indicando el RCEI calculado un coste incremental de 551.753 € por caso extra de SD detectado. Cuando se comparó frente a la alternativa TPNI como prueba contingente, la primera fue más costosa y más efectiva, y su

RCEI señaló un coste incremental de 547.406 € por caso extra de SD detectado. Por último, cuando las alternativas comparadas fueron los TPNI como prueba contingente frente al cribado actual, la primera fue menos costosa y menos efectiva.

**Tabla 10. Análisis coste-efectividad. Cobertura de cribado 89,97%**

	Coste incremental (€)	Efectividad incremental (T21 extras detectados)	RCEI (€/caso T21 extra detectado)
<b>ALTERNATIVAS</b>			
TPNI como prueba primaria de cribado vs cribado de 1.º y 2.º trimestre	38.622.681	70	551.753
TPNI como prueba contingente vs cribado de 1.º y 2.º trimestre	-790.521	-2	—
TPNI como prueba primaria de cribado vs TPNI como prueba contingente	39.413.202	72	547.406

#### IV.4.3. Variación del punto de corte de riesgo para el cribado actual

Ante una variación del punto de corte de riesgo de 1:500 o 1:1.000 para el programa de cribado en el que los TPNI se utilizaron como prueba contingente:

Cuando el punto de corte se estableció en 1:500, a 4.979 embarazadas con resultado positivo en las pruebas de cribado de 1.º y 2.º trimestre se les realizó un TPNI como prueba contingente, teniendo 259 un resultado positivo en la misma. El número de TI de diagnóstico realizadas fueron de 623 (271 correspondientes a embarazadas consideradas de alto riesgo (TN  $\geq 3,5$ mm), siendo el número de abortos involuntarios relacionados con las mismas de 4 y el de casos de SD detectados de 276. El coste total del procedimiento de cribado fue de 9.210.689 €, correspondiendo el 57% al coste de las pruebas de cribado del 1.º y 2.º trimestre, el 31% al de los TPNI y el 6,4% al de las TI (tabla 11).

Cuando el punto de corte se estableció en 1:1.000, a 8.763 embarazadas con resultado positivo en las pruebas de cribado del 1.º y 2.º trimestre se les realizó un TPNI como prueba contingente, teniendo 264 un resultado positivo en la misma. El número de TI realizadas fueron de 705 (271 correspondientes a embarazadas consideradas de alto riesgo (TN  $\geq 3,5$ mm), siendo el número de abortos involuntarios relacionados con dichas técnicas de 5 y el número de casos de SD detectados de 281. El coste

total del procedimiento de cribado fue de 11.463.098 €, correspondiendo el 46% al coste de las pruebas de cribado del 1.º y 2.º trimestre, el 44% al de los TPNI y el 5,8% al de las TI (tabla 11).

**Tabla 11. Análisis de sensibilidad univariante. Punto de corte de riesgo 1:500 o 1:1.000**

**11 A. Efectividad**

		N.º de mujeres con pruebas de cribado de 1.º y 2.º trimestre	N.º de mujeres con TPNI	N.º de TPNI con resultado positivo	N.º TI diagnósticas realizadas*	N.º de abortos involuntarios relacionados con TI	N.º de casos de T21 detectados
Cribado de 1.º y 2.º trimestre (cribado actual)		66.799	—	—	3.275	23	271
TPNI como prueba contingente	Riesgo 1:500	66.799	4.979	259	623	4	276
	Riesgo 1:1.000	66.799	8.763	264	705	5	281
TPNI como prueba de cribado de primera línea		1.336	66.799	280	700	5	296

\* Del total de TI diagnósticas realizadas 271 corresponden a mujeres embarazadas consideradas de alto riesgo (TN  $\geq$ 3,5mm).

**11 B. Costes**

		Pruebas cribado 1.º y 2.º trimestre	TPNI	Test Invasivo	Hospitalización por pérdida de fluido amniótico e IVE por T21	Total
Cribado de 1.º y 2.º trimestre (cribado actual)		5.292.716 €	—	3.093.565 €	515.591 €	8.901.872 €
TPNI como prueba contingente	Riesgo 1:500	5.292.716 €	2.847.350 €	588.486 €	482.137 €	9.210.689 €
	Riesgo 1:1000	5.292.716 €	5.011.600 €	665.943 €	492.839 €	11.463.098 €
TPNI como prueba de cribado de primera línea		101.536 €	40.114.800 €	661.220 €	518.389 €	41.395.945 €

El análisis coste-efectividad (tabla 12) señaló que para un punto de corte de riesgo de 1:500, la alternativa TPNI como prueba contingente comparada con el cribado del 1.º y 2.º trimestre (cribado actual), fue más cara y más efectiva, indicando el RCEI calculado un coste incremental de 61.763 € por caso extra de SD detectado. Para un riesgo 1:1.000 fue también más cara y efectiva y su RCEI señaló un coste incremental de 256.123 € por caso extra de SD detectado.

**Tabla 12. Análisis coste-efectividad. Punto de corte de riesgo 1:500 o 1:1.000**

	Coste incremental (€)	Efectividad incremental (T21 extras detectados)	RCEI (€/caso T21 extra detectado)
ALTERNATIVAS			
TPNI como prueba contingente (triaje) vs cribado del 1.º y 2.º trimestre (Corte de riesgo 1:500)	308.817	5	61.763
TPNI como prueba contingente (triaje) vs cribado del 1.º y 2.º trimestre (Corte de riesgo 1:1000)	2.561.226	10	256.123

#### IV.4.4. Análisis de sensibilidad bivalente: variación en el precio y en la cobertura para los TPNI

Los resultados del análisis de sensibilidad bivalente fueron:

Para una cobertura del cribado del 89,97%, consecuencia de la utilización de los TPNI como prueba primaria en un programa de cribado prenatal de SD, y para un coste de los TPNI de 150 €, el número de mujeres con embarazos únicos a las que se les realizó el cribado fue de 76.684, 322 dieron resultado positivo en la prueba y a 1.534 se les ofreció realizarse las pruebas del cribado actual como consecuencia de la falta de resultados de la prueba primaria.

**Tabla 13. Análisis de sensibilidad bivariante. Cobertura del cribado 89,97% y precio del TPNI 150 € o 76 €**

**13 A. Efectividad**

		N.º de mujeres con pruebas de cribado de 1.º y 2.º trimestre	N.º de mujeres con TPNI	N.º de TPNI con resultado positivo	N.º TI diagnósticas realizadas*	N.º de abortos involuntarios relacionados con TI	N.º de casos de T21 detectados
Cribado de 1.º y 2.º trimestre (cribado actual)		66.799	—	—	3.275	23	271
TPNI como prueba contingente		66.799	3.152	251	579	4	269
TPNI como prueba de cribado de primera línea	Cobertura 89,97%	1.534	76.684	322	805	5	341

\* Del total de TI realizadas, 271 corresponden a mujeres embarazadas consideradas de alto riesgo (TN  $\geq$ 3,5mm).

**13 B. Costes**

		Pruebas cribado 1.º y 2.º trimestre	TPNI		Test invasivo	Hospitalización por pérdida de fluido amniótico IVE por T21	Total	
			150 €	76 €			TPNI 150 €	TPNI 76 €
Cribado de 1.º y 2.º trimestre (cribado actual)		5.292.716 €	—	—	3.093.565 €	515.591 €	8.901.872 €	8.901.872 €
TPNI como prueba contingente		5.292.716 €	491.550 €	249.052 €	546.923 €	469.362 €	6.800.551 €	6.558.053 €
TPNI como prueba de cribado de primera línea	Cobertura 89,97%	116.584 €	12.559.350 €	6.363.404 €	760.403 €	596.616 €	14.032.953 €	7.837.007 €

El número de TI diagnósticas realizadas fueron de 805 (316 correspondientes a embarazadas consideradas de alto riesgo (TN  $\geq$ 3,5mm), siendo el número de abortos involuntarios relacionados con las mismas de 5 y el de casos de SD detectados de 341 (tabla 13<sup>a</sup>). El coste total del procedimiento de cribado fue de 14.032.953 €. En el caso de que el coste fuese de 76 €, los resultados de efectividad fueron los mismos que en el caso anterior, mientras que el coste total fue de 7.837.007 € (tabla 13B).

Cuando la cobertura del cribado fue del 89,97% y el coste de los TPNI de 150 €, el análisis coste-efectividad señaló que la alternativa TPNI como prueba de cribado de primera línea comparada con el cribado del 1.º y 2.º trimestre (cribado actual), fue más cara y más efectiva que la segunda, indicando el RCEI calculado un coste incremental de 73.301 € por caso extra de SD detectado. Cuando se comparó frente a la alternativa TPNI como prueba contingente, la primera fue más costosa y más efectiva, y su RCEI señaló un coste incremental de 100.450 € por caso extra de SD detectado. Por último cuando las alternativas comparadas fueron los TPNI como prueba contingente frente al cribado actual, la primera fue menos costosa y menos efectiva (tabla 14 A).

Cuando la cobertura del cribado fue del 89,97% y el coste de los TPNI de 76 €, el análisis coste-efectividad mostró que la alternativa TPNI como prueba de cribado de primera línea frente al cribado del 1.º y 2.º trimestre (cribado actual), fue más barata y más efectiva que la segunda, es decir, fue la alternativa dominante. Cuando se comparó frente a la alternativa TPNI como prueba contingente, la primera fue más costosa y más efectiva, y su RCEI señaló un coste incremental de 17.763 € por caso extra de SD detectado. Por último, cuando las alternativas comparadas fueron los TPNI como prueba contingente frente al cribado actual, la primera fue menos costosa y menos efectiva (tabla 14 B).

**Tabla 14. Resultados análisis de sensibilidad bivalente**

**14 A. Precio TPNI 150 € y cobertura cribado prenatal con TPNI como prueba primaria de cribado del 89,97%**

	Coste incremental (€)	Efectividad incremental (T21 extras detectados)	RCEI (€/ caso T21 extra detectado)
ALTERNATIVAS			
TPNI como prueba primaria de cribado vs cribado de 1.º y 2.º trimestre	5.131.081	70	73.301
TPNI como prueba contingente vs cribado de 1.º y 2.º trimestre	-2.101.321	-2	—
TPNI como prueba primaria de cribado vs TPNI como prueba contingente	7.232.402	72	100.450

**14 B. Precio TPNI 76 € y cobertura cribado prenatal con TPNI como prueba primaria de cribado del 89,97%**

	Coste incremental (€)	Efectividad incremental (T21 extras detectados)	RCEI (€/ caso T21 extra detectado)
ALTERNATIVAS			
TPNI como prueba primaria de cribado vs cribado de 1.º y 2.º trimestre	-1.064.865	70	Dominante
TPNI como prueba contingente vs cribado de 1.º y 2.º trimestre	-2.343.819	-2	—
TPNI como prueba primaria de cribado vs TPNI como prueba contingente	1.278.954	72	17.763

## V. Discusión

En la actualidad, se aprecia una tendencia general a sobreestimar la utilidad de los test genéticos, lo cual frecuentemente conlleva a la malinterpretación de los resultados obtenidos mediante estos test. En este sentido, puede suceder que las mujeres embarazadas interpreten un resultado positivo en los TPNI como un diagnóstico positivo y decidan finalizar el embarazo en base a este resultado. La principal razón por la que los TPNI no son plenamente precisos para la detección de aneuploidías comunes es que el ADN secuenciado representa la combinación de ADN libre materno y fetal. El ADN fetal libre deriva de la placenta, concretamente de los citotrofoblastos de las vellosidades coriónicas y no siempre es concordante con el verdadero ADN fetal (Traglauer et al. 2014, Van Opstal et al. 2015). Es importante constatar que un resultado positivo que indique sospecha de aneuploidía puede haber sido generado por otros factores que no se corresponden con un cariotipo fetal aneuploide. Entre estos factores se podrían destacar el mosaicismo placentario, el feto evanescente o resorción fetal y los tumores maternos, entre otros (Van Opstal et al. 2016). Es, por tanto, inevitable que en ocasiones se generen falsas alarmas. El impacto real de este hecho queda claro cuando los TPNI son evaluados en términos de su valor predictivo, en lugar de únicamente por su sensibilidad y especificidad, dado que esta medida también considera la baja prevalencia de estas patologías en la población diana. Por ejemplo, el valor predictivo positivo (VPP) para el SD en el estudio CARE fue de 45,5% (IC 95%: 16,7 a 76,6), lo cual significa que para la población general de embarazadas más de la mitad de los resultados positivos de los TPNI pueden generar falsas alarmas (Bianchi et al. 2014). Según los resultados de ese mismo estudio, el VPP de los TPNI es diez veces mejor que el hallado para las pruebas de cribado del primer trimestre. Sin embargo, está lejos del 100% ideal para el diagnóstico de la T21.

Cuando se ofrecen los TPNI a mujeres de alto riesgo, el VPP aumenta. No obstante, incluso en aquellas mujeres con un riesgo muy elevado de 1:5 el VPP no excede el 99% (Morain et al. 2013). Por esta razón, las distintas sociedades científicas se declaran a favor de la realización de una prueba invasiva (preferiblemente la amniocentesis) para confirmar el resultado positivo de los TPNI a aquellas mujeres que consideren la finalización del embarazo en el caso de tener un feto con SD (Benn et al. 2013b, Gregg et al. 2013, Dondorp et al. 2015).

Por el contrario, el valor predictivo de un resultado negativo de los TPNI aumenta en las mujeres con un riesgo de aneuploidías bajo y es cercano al 100% en la población general de embarazadas. Esto significa que, a excepción de las mujeres con un riesgo pretest muy elevado de tener un feto con SD, un resultado negativo de los TPNI es altamente fiable (Morain et al. 2013). No obstante, no pueden descartarse los falsos negativos. En este sentido, la información disponible sobre la incidencia de falsos negativos de los TPNI es escasa y únicamente se han publicado unos pocos casos (Bianchi y Wilkins-Haug 2014). Un reciente estudio observó un 0,2% (1:426) (95% IC: 0,13 a 0,39%) de falsos negativos para las trisomías 21, 18 y 13 en mujeres embarazadas con alto riesgo (Van Opstal et al. 2016). Teniendo en cuenta que los falsos negativos pueden derivar de problemas técnicos como son una baja fracción fetal como consecuencia del alto IMC en la madre, la prevalencia real de falsos negativos de los TPNI es probablemente superior a las cifras mencionadas.

A pesar de que el empleo de los TPNI en embarazos gemelares es factible, la precisión diagnóstica de estos test en estos casos es peor que en embarazos únicos (Gil et al. 2015, Taylor-Phillips et al. 2016). En embarazos gemelares, el empleo de los TPNI es más complejo debido a que los dos fetos podrían ser monocigóticos (por lo tanto, idénticos genéticamente) o dicigóticos (en los que es probable que únicamente uno de los fetos sea trisómico). En embarazos gemelares dicigóticos hay evidencia de que cada uno de los fetos contribuye con diferentes cantidades de ADN fetal libre en la circulación materna y esta diferencia puede ser de incluso el doble (Leung et al. 2013, Qu et al. 2013). Por tanto, podría darse el caso de que la fracción fetal del feto afectado fuera inferior al 4% y esto podría conllevar a un resultado erróneo de bajo riesgo de aneuploidía.

Las implicaciones para los tomadores de decisiones en salud y los clínicos son que los TPNI empleando ADN fetal libre tienen muy alta sensibilidad y especificidad y pueden contribuir a los programas de cribado prenatal para la detección del SD. No obstante, a pesar de que la precisión de estos test es muy buena, no es perfecta, siendo este hecho especialmente importante cuando se considera la población general de embarazadas y los embarazos durante el primer trimestre de gestación. En este sentido, el análisis por subgrupos realizado en un meta-análisis publicado recientemente muestra que la precisión diagnóstica del test es mejor en la población obstétrica de alto riesgo y en estudios que incluyen embarazos en el segundo y tercer trimestre de gestación. Por lo tanto, para la adopción de los TPNI como test de cribado para la población obstétrica general, en la que primordialmente se realiza el test durante el primer trimestre de ges-

tación, se ha tener en consideración la menor sensibilidad de los TPNI (Taylor-Phillips et al. 2016).

En España, al igual que en otros países, se están realizando los TPNI como parte del cribado prenatal para SD a través de laboratorios privados, siendo las propias mujeres embarazadas o seguros médicos privados los que han hecho frente a su cobertura. En la actualidad, distintos países se han preguntado sobre el potencial impacto que ocasionaría en sus SNS la implementación del TPNI en un programa de cribado prenatal del SD. Con la intención de dar una respuesta a esta cuestión, se ha llevado a cabo este estudio, en el que partiendo del programa actual de cribado prenatal de SD del País Vasco, se ha desarrollado un modelo analítico de decisión para conocer los beneficios en cuanto a detección y los costes que conllevaría la introducción de los TPNI.

En el estudio se han comparado las siguientes tres estrategias para el cribado prenatal de SD: el programa actual y la utilización de los TPNI como prueba contingente, para puntos de corte de riesgo de 1:270, 1:500 y 1:1.000, o como prueba de primera línea. Los resultados principales señalan que para el caso base, los TPNI como prueba contingente, siendo el punto de corte  $\geq 1:270$ , tienen menor capacidad de detección de casos de SD (269 vs 271) y ocasionan un menor número de abortos involuntarios relacionados con las TI (4 vs 23) a un coste ligeramente menor (8.111.351 € vs 8.901.872 €) cuando se compara con el programa de cribado actual. Si el punto de corte disminuyese a 1:500 o 1:1.000, el número de casos de SD detectados aumentaría (276 y 281, respectivamente), al igual que el coste (9.210.689 € y de 11.463.098 €, respectivamente), siendo el número de abortos involuntarios relacionados con las TI similares (4 y 5). Los TPNI como prueba primaria comparado con el cribado actual, detectan un mayor número de casos de SD (296 vs 271), ocasionan un menor número de abortos involuntarios relacionados con las TI (5 vs 23), a un coste considerablemente superior (41.395.645 € vs 8.901.872 €). Cuando se compara los TPNI como prueba primaria con los TPNI como prueba contingente, estableciendo el punto de corte para el cribado actual en 1:270, se detectan un número mayor de casos de SD (296 vs 269), y un caso más de aborto involuntario relacionado con las TI (5 vs 4), a un coste ampliamente superior (41.395.945 € vs 8.111.351 €).

En vista del alto coste que supone la incorporación de los TPNI en un programa de cribado prenatal de SD, es necesario evaluar el impacto de las variaciones del precio del test en el resultado del modelo analítico. Una disminución en el precio del TPNI de 550 € (caso base) a 150 € o a 76 € (igual al de las pruebas de cribado de 1.<sup>er</sup> y 2.<sup>o</sup> trimestre), mantenién-

dose el resto de las variables constantes, ocasiona una disminución en el coste del programa de cribado prenatal tanto cuando los TPNI se utilizan como prueba contingente o cuando se emplean como prueba primaria de cribado. Así, para el primer caso, a un precio de 150 € o de 76 € y para el punto de corte correspondiente al caso base ( $\geq 1:270$ ), el coste del programa de cribado disminuye en un 16,16% o en un 19,15%, respectivamente, mientras que para el segundo caso la disminución es de un 70,48% o de un 83,51%, respectivamente. Cuando el precio de los TPNI es de 76 €, el programa de cribado prenatal de SD empleando los TPNI como prueba primaria de cribado, es dominante en comparación con el programa de cribado actual y con el programa de cribado en el que el TPNI se utiliza como prueba contingente, es decir, es más efectivo y se ahorran costes. Por esta razón, un buen control del precio de los TPNI que permitiese su disminución por debajo de los 150 € se considera importante a la hora de que los SNS lo incorporen en su programa de cribado prenatal. Por ejemplo, a un precio de 110 € el RCEI de los TPNI como prueba primaria de cribado frente al cribado de 1.º y 2.º trimestre sería de 16.089 € por caso de T21 extra detectado. A un precio igual al que los laboratorios privados lo ofertan en la actualidad, la implantación de los TPNI no sería factible debido al aumento substancial del coste que debería afrontarse, aunque si podría ser viable la estrategia en la que se emplea como prueba contingente, más barata aunque con una efectividad menor en comparación con las pruebas de cribado actuales.

Existen otras medidas que pueden incidir en un buen control del precio de los TPNI. Por ejemplo, podría conseguirse gracias a una posición negociadora más fuerte de las Instituciones Sanitarias públicas frente a los laboratorios privados que los ofertan, o bien incorporando los TPNI especialmente diseñados para su implementación en los laboratorios clínicos de los sistemas de salud locales, usando equipos de laboratorio estándar y utilizando la mayoría de los actuales sistemas de secuenciación masiva en paralelo. Esta última opción permitiría, un abaratamiento de los costes como consecuencia de economías de escala, así como una mayor capacidad de procesado de muestras que rentabilizaría la inversión inicial necesaria. Además, debe tenerse en consideración que con la realización de las pruebas a nivel local, se lograría adquirir una mayor competencia profesional y cualificación en los laboratorios de genética gracias a la realización de las pruebas por personal del laboratorio propio, un mejor control de la calidad y un menor tiempo de espera para la obtención de los resultados. En este sentido, algunas casas comerciales (o proveedores) han comenzado a ofertar la posibilidad de adquisición del equipamiento necesario para que las pruebas puedan ser realizadas por laboratorios locales que dispongan de una adecuada capacitación.

Aun siendo limitada la evidencia que sugiere que con los TPNI la tasa de cobertura del cribado prenatal en la población embarazada general puede ser mayor que con el cribado actual (Lewis et al. 2013), en el presente estudio se ha considerado interesante conocer qué es lo que sucedería cuando la cobertura fuese del 89,97% en el programa de cribado si se utilizaran los TPNI como prueba primaria en comparación con el cribado actual. El análisis de sensibilidad realizado señala unos resultados similares a los del caso base, con mayor número de casos de SD detectados (341 vs 271), menor número de abortos involuntarios relacionados con la TI ocasionados (5 vs 23), a un coste muy superior (47.524.553 € vs 8.901.872 €). Obviamente, un incremento de la tasa de cobertura aumentaría el número de pruebas realizadas, por lo que se detectarían un mayor número de casos, con el consiguiente aumento de coste de las pruebas de cribado.

Cuando en el análisis de sensibilidad se consideró la modificación conjunta del precio de los TPNI y de la tasa de cobertura, los resultados obtenidos no variaron con respecto a lo señalado en los párrafos anteriores.

Cuando se compara un programa de cribado en el que los TPNI se utilizan como prueba contingente frente al programa de cribado actual, para un punto de corte de riesgo de 1:270 y a un precio para los TPNI de 550 €, se observa que a un coste algo inferior (un 8,8%), el número de casos de SD detectados es menor (dos menos en el estudio), al igual que el número de TI realizadas y de abortos involuntarios ocasionados por las mismas. Ante estos resultados, tanto en pacientes, como en médicos, como en sociedades médicas, surge la inquietud de conocer qué es lo que puede suceder en este caso si se reduce el punto de corte de riesgo. El análisis llevado a cabo indica que, por ejemplo, cuando el corte de riesgo es 1:500, al igual que para el caso base, el número de TI realizadas y de abortos involuntarios relacionados con estas pruebas es menor, siendo ahora el número de casos de SD detectados mayor (en el presente estudio cinco casos más), todo ello a un coste un 3,5% mayor. Esto hace que el RCEI sea de 61.763 € por caso extra de SD detectado. Dependiendo de lo que el sistema considere oportuno pagar por evitar un nuevo caso de SD, el programa de cribado prenatal de SD en el que los TPNI se utilizan como prueba contingente podría ser coste-efectivo frente al programa de cribado actual.

Un aspecto clave del análisis es que la medición del pliegue nucal del feto mediante ecografía de TN se mantiene incluso después de la introducción de los TPNI como prueba contingente o de primera línea. Dicha prueba se considera necesaria ya que un resultado negativo de los TPNI no

garantiza que el embarazo no esté afectado por alguna de las trisomías más comunes al persistir un riesgo residual y que el feto no tenga alguna otra anomalía cromosómica o de diagnóstico genético (American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion 2015). Diversos estudios han confirmado que gracias a la ecografía de TN, para un punto de corte del percentil 95 (5% de falsos positivos) la tasa de detección para T21 es de un 75% (Nicolaidis 2003). También se ha observado que la TN aumentada puede asociarse a otras cromosomopatías, como la T18, la T13 o el síndrome de Turner (Snijders et al. 1998), a malformaciones fetales, especialmente cardiopatías, y a síndromes genéticos (Hyet et al. 1996 y Souka et al. 2008), y que una combinación de la edad materna y la medición de la TN permiten calcular un riesgo individual por embarazada. La combinación edad materna y medición de la TN permite mejorar la tasa de detección, así para una tasa de falsos positivos de un 5%, la tasa de detección para la T21, T18 y T13 será de un 80%, 70% y 60%, respectivamente. Para conseguir una correcta medición de la TN, lo cual se considera de gran importancia dado que una mala técnica puede reducir la tasa de detección y aumentar la tasa de falsos positivos, es necesario un sistema que garantice la calidad de las ecografías de TN. En el PCP del País Vasco, las ecografías se realizan en centros de la red de Osakidetza por ecografistas acreditados. Se debe tener presente que la utilización de los TPNI como prueba de cribado primaria no supondría la eliminación de la medida de la TN en el primer trimestre.

Otra consideración a tener en cuenta es que el análisis se realiza para una condición genética con una baja prevalencia (0,43%) para la población obstétrica general. Esto ocasiona que el valor predictivo positivo de las pruebas de cribado, tanto las del cribado actual y como los TPNI, sea bajo para este tipo de población, por lo que pocas mujeres con resultado positivo en sus pruebas tendrán en realidad un feto afectado. La sensibilidad y especificidad de las pruebas del programa de cribado prenatal actual para SD (PCP) aun siendo más bajas que las de los TPNI, 89,75% y 95,65% frente a 99,3% y 99,9%, son mayores que las señaladas en otros estudios (72,5% y 95% (Neyt et al. 2014), 81% y 94,1% (Garfield et al. 2012) o una tasa de detección del 84% y una tasa de falsos positivos del 4,0% (Okun et al. 2014)). El hecho de que en el presente estudio, el número de casos de SD detectados mediante la estrategia en la que los TPNI se utilizan como prueba primaria en el programa de cribado prenatal de SD no sea más que un 9,2% superior al número de casos detectados mediante la estrategia de cribado actual, puede ser explicado, en buena parte, por la elevada sensibilidad y especificidad de las pruebas de cribado que actualmente se realizan en el PCP.

En consonancia con la evidencia científica disponible, en el presente estudio los TPNI no se han considerado como una prueba diagnóstica para la detección de la T21. De modo que en los casos en los que los TPNI han sido positivos, a las mujeres se les han realizado TI. Los TPNI no substituyen la precisión que se obtiene mediante el análisis genético tras las TI (BVC y amniocentesis) y además presentan limitaciones para la identificación de las anomalías cromosómicas, ya que no solamente puede haber pruebas con resultado de falso positivo, sino que no permiten determinar si la trisomía es debida a una translocación, lo cual afecta al riesgo de recurrencia (American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion 2015). Sin embargo, la utilización de los TPNI como prueba contingente en embarazadas con resultado positivo en el cribado actual, se considera razonable dado que permitiría evitar un buen número de TI, tal como ha quedado reflejado en el estudio.

No obstante, la asunción de que los TPNI podrían reemplazar las TI en mujeres de alto riesgo está generando cierto debate. Un reciente estudio llevado a cabo en el Reino Unido en el que se examinó la implementación clínica de los TPNI como prueba contingente tras los resultados de la prueba combinada del 1.<sup>er</sup> trimestre en la práctica clínica rutinaria, indicó que en la práctica clínica la detección prenatal de trisomías y el resultado del embarazo dependen no sólo de la precisión diagnóstica de los test de cribado, sino también de las opciones elegidas por la mujer embarazada (Gil et al. 2016). Como consecuencia, la implementación clínica del análisis de ADN fetal como prueba contingente podría tener un modesto impacto sobre la reducción de la tasa de TI practicadas y un pequeño efecto sobre la tasa de nacidos vivos con SD. El estudio muestra que en el grupo de alto riesgo en base a los resultados de la prueba contingente, el 38% de las mujeres optaron por las TI, el 60% por el análisis de ADN fetal y el 2% por no realizarse más pruebas de seguimiento. En el grupo de riesgo intermedio, el 91,5% de las mujeres optaron por los TPNI y el 8,5% por no realizarse más pruebas de seguimiento. En las mujeres de alto riesgo, la adopción de los TPNI se produjo parcialmente a expensas de las pruebas invasivas, pero principalmente como una nueva opción para aquellas mujeres que previamente hubieran elegido no realizarse más pruebas de detección. Los autores del estudio estimaron que la introducción de los TPNI se asoció con una reducción de las tasas de TI del 43%. En referencia a las IVE, en el estudio británico el 93% de las mujeres que optaron por las TI decidieron finalizar el embarazo, en comparación con el 36% de aquellas que optaron por los TPNI o por no realizarse pruebas adicionales.

## V.1. Fortalezas y limitaciones del estudio

La principal fortaleza de este estudio es que el modelo económico se ha construido en base a datos reales obtenidos del registro del Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down y otras Anomalías Cromosómicas (PCP) de el País Vasco, aprobado por el Departamento de Salud en 2008, puesto en marcha en 2009 y extendido a todas las embarazadas que acudieron a los Centros de Salud de Osakidetza en 2010, que registra tanto el proceso de cribado hasta la finalización del embarazo como los resultados perinatales. Los datos utilizados abarcan el periodo que va del 1/01/2010 al 12/31/2013. Gracias a él, se han podido calcular el valor de las variables necesarias para la realización del modelo: la prevalencia del SD, la sensibilidad y especificidad de las pruebas del cribado actual, la proporción de mujeres embarazadas de gemelos, la proporción de embarazadas que rechazan y suspenden el cribado, el número de pruebas de cribado del 1.<sup>er</sup> y 2.<sup>o</sup> trimestre realizadas, la proporción de embarazos de alto riesgo (TN  $\geq 3,5$  mm) para T21, la proporción de mujeres que rechazan la realización de las TI y la proporción de abortos involuntarios relacionados con las TI.

Cabe también señalar que, a excepción del precio de los TPNI, el resto de los costes se han obtenido del libro de tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para el año 2015, en el que se aprueban las cuantías que son de aplicación durante el ejercicio 2015 en el Ente Público Osakidetza por la prestación de servicios a terceros obligados al pago de los mismos. En el mismo, se indica que estarán obligados al pago de las respectivas tarifas las personas físicas o jurídicas que se encuentren comprendidas en cualquiera de los supuestos contemplados en el Anexo IX del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del SNS y el procedimiento para su actualización, así como los asegurados o beneficiarios de países de la UE, Espacio Económico Europeo y Suiza, no residentes en España y los asegurados o beneficiarios de países con los que España tenga convenios bilaterales en materia de Seguridad Social.

Como principal limitación del estudio cabe indicar la falta de datos reales sobre el precio y la tasa de cobertura alcanzable empleando los TPNI como estrategia primaria de cribado prenatal del SD. El análisis se ha diseñado para la implementación de los TPNI y mientras estos no se implanten en el SNS como parte del programa de cribado prenatal de SD no estará claro cuál será su precio y tasa de cobertura. En el análisis, el precio que se ha tenido en consideración es el que los laboratorios ofertan a consultas privadas. Conocer con exactitud el precio de la prueba se entiende un punto fundamental para su incorporación, ya que como se ha visto en el

análisis de sensibilidad realizado, si su precio fuese igual al de las pruebas bioquímicas del cribado actual o incluso un poco superior, la estrategia en la que los TPNI son la prueba primaria de cribado sería dominante o coste-efectiva. Con respecto a la tasa de cobertura, es limitada la evidencia que sugiere que entre la población de embarazadas sea mayor que con el programa de cribado actual. No obstante, el análisis de sensibilidad sugiere que un aumento de la tasa de cobertura no modifica los resultados.

En este estudio, los TPNI se utilizan exclusivamente para la detección de la T21, aunque también pueden ser empleados como prueba para la detección de la T18, T13 y aneuploidías de los cromosomas sexuales. En el modelo no se han tenido en cuenta las mencionadas anomalías cromosómicas y ha sido desarrollado únicamente para la T21, que supone la cromosopatía de mayor prevalencia. La T18 ocurre menos frecuentemente y la T13 es bastante rara, siendo la supervivencia de neonatos con T18 y T13 bastante inusual más allá del primer día de vida (Houlihan et al. 2013). Además, la fracción fetal en embarazos con T21 es significativamente superior comparada con embarazos con T18 y T13, lo que podría explicar la mayor sensibilidad y especificidad de los TPNI para la detección de la T21 (Rava et al. 2013).

El análisis se ha realizado para embarazos únicos, quedando excluidos del mismo los embarazos de gemelos y múltiples ya que los datos referentes a la realización de los TPNI en embarazos gemelares son limitados. Independientemente del método empleado, la exactitud del cribado para la detección del SD en gestaciones múltiples es limitada. Como cualquier método basado en sangre materna, sólo se provee un resultado compuesto único por gestación, lo que no posibilita distinguir diferentes riesgos entre los fetos (American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion 2015).

Se ha asumido que la proporción de mujeres embarazadas con resultado positivo en la prueba de los TPNI a las que se les realiza las TI y las que interrumpen de forma voluntaria el embarazo tras TI por resultado positivo en T21 es la misma que para el cribado actual. Sin embargo, la proporción de TI realizadas después de un TPNI positivo podría ser mayor, ya que los TPNI tienen un valor predictivo positivo mayor que el cribado actual (Song et al. 2013).

Por último, cabe señalar que el horizonte temporal elegido para el estudio es a corto plazo. Este hecho constituye una limitación para una condición genética como es el SD, en la que si el feto afectado nace tendrá importantes consecuencias sobre costes y efectos a largo plazo. Asimismo, debe tenerse en cuenta que la efectividad del modelo se ha medido de acuerdo con una medida intermedia de resultado (número de SD detectados) y no con una medida final (como pudieran ser los AVACs).



## VI. Conclusiones

- Actualmente existe evidencia de alta calidad que indica que los TPNI no pueden considerarse pruebas diagnósticas para el SD.
- La evidencia científica indica que es de vital importancia confirmar los casos de SD con resultados positivos en los TPNI con una prueba invasiva, como la amniocentesis o la biopsia corial, para confirmar la presencia de T21 mediante el análisis genético. De hecho, en la población general de embarazadas hasta un 20% de los resultados positivos en los TPNI pueden ser falsos positivos.
- En embarazos únicos, el rendimiento del cribado mediante los TPNI para el SD es superior al resto de estrategias de cribado que combinan la edad materna, los hallazgos ecográficos del primer y segundo trimestre y los marcadores séricos del primer y segundo trimestre.
- De cara a la adopción de los TPNI en los programas de cribado del SD, es importante comunicar a los clínicos y a las mujeres embarazadas que estos test genéticos tienen, como todas las pruebas realizadas en la práctica clínica, una precisión diagnóstica limitada. Por esta razón, se debe asegurar la provisión de información y asesoramiento adecuados tanto en el caso de resultado positivo como en el caso de resultado negativo tras los TPNI.
- El rango de tasa de fallo de los TPNI oscila desde <1% hasta cerca del 13% y la evidencia parece indicar que la presencia de aneuploidías puede ser un factor predictivo de fallo del test.
- La utilización de los TPNI como prueba contingente en un programa de cribado de SD, para un punto de corte de riesgo  $\geq 1:270$  y un precio por TPNI de 550 €, aunque no detecta más casos de T21, lo que la convierte en una opción no coste-efectiva, parece ofrecer algún beneficio frente al cribado actual dado que disminuye el número de casos de abortos involuntarios relacionados con las TI. Una disminución del punto de corte de riesgo hasta  $\geq 1:500$ , ocasionaría un mayor número de casos de SD detectados, a un coste un 4% superior, por lo que podría convertirse en una alternativa coste-efectiva.
- La utilización de los TPNI como prueba primaria en un programa de cribado de SD, a un precio por TPNI de 550 €, parece ofrecer beneficios frente al cribado actual con punto de corte  $\geq 1:270$ , pues aumenta el número de casos de SD detectados y disminuye el nú-

mero de casos de abortos involuntarios relacionados con la TI, aunque todo ello a un coste muy superior. Para que sea una alternativa coste-efectiva con respecto al cribado actual, su precio debería disminuir hasta ser similar al de las pruebas bioquímicas del 1.º y 2.º trimestre.

- En caso de que los TPNI se adopten en los programas de cribado del SNS, se requiere registrar debidamente los resultados, incluyendo los test fallidos, para permitir la evaluación del rendimiento de estos test en la práctica clínica real, dado que su precisión diagnóstica suele variar con respecto a la observada en los estudios publicados en la literatura científica.

## VII. Referencias

- Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and Chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (3): CD003252.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 1459.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2015; 126 (3): e31-37.
- Amicucci P, Gennarelli M, Novelli G, Dallapiccola B. Prenatal diagnosis of myotonic dystrophy using fetal DNA obtained from maternal plasma. *Clin Chem.* 2000; 46: 301-302.
- Ammon Avalos L, Galindo C, Li DK. A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012; 94 (6):417-423.
- Aniel-Quiroga MA, Fernández MR, Fraca M, Landa JM, López MA, López-Urrutia A et al. Programa de cribado prenatal de Síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas (PCP). [Internet]. Osakidetza 2013. (Acceso 15 de noviembre de 2015). Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/programa\\_down/es\\_down/adjuntos/down\\_programa.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/programa_down/es_down/adjuntos/down_programa.pdf).
- Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 41: 26-32.
- Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206: 322 e321-e325.
- Baños E, Llanos I. Detección de AND fetal libre en sangre materno para diagnóstico prenatal de aneuploidías. Informe de Evaluación. AE-TSA. 2012.

- Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Laboda LA. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 153(1): 49-52.
- Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013a; 42: 15-33.
- Benn P, Borell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, et al. Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat. Diagn.* 2013b; 33 (7): 622-629.
- Benn P, Borrell A, Cuckle H, Dugoff L, Gross S, Johnson JA, Maymon R, Odibo A, Schielen P, Spencer K et al. Prenatal detection of Down Syndrome using massively parallel sequencing (MPS): a rapid response statement from a committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat. Diagn.* 2012; 32: 1-2.
- Bentley DR, Balasubramanian S, Swerslow HP, Smith GP, Milton J, Brown CG, Hall KP, Evers DJ, Barnes CL, Bignell HR et al. Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. *Nature.* 2008; 456: 53-59.
- Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J et al. CARE Study Group: DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 799-808.
- Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP; Maternal Blood IS Source to Accurately diagnose fetal aneuploidy (MELISSA) Study Group. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol.* 2012; 119(5): 890-901.
- Bianchi DW, Wilkins-Haug L. Integration of noninvasive DNA testing for aneuploidy into prenatal care: what has happened since the rubber met the road? *Clin Chem.* 2014; 60 (1): 78-87.
- Bustamante-Aragón A, Rodríguez de Alba M, Perlado S, Trujillo-Tiebas MJ, Arranz JP, Díaz-Recasens J, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of single-gene disorders from maternal blood. *Gene.* 2012; 504 (1): 144-149.
- Cambra K, Ibañez B, Urzelai D, Portillo I, Montoya I, Esnaola S, Cirarda FB. Trends in the prevalences of congenital anomalies and age at motherhood in a southern European region: a population-based study. *BMJ Open.* 2014; 4: e004244.

- Canick J. Prenatal screening for trisomy 21: recent advances and guidelines. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50(6): 1003-1008. Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE. The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. *Prenat Diagn.* 2013; 33: 667-674.
- Canick JA, MacRae AR. Second trimester serum markers. *Semin. Perinatol.* 2005; 29: 203-208.
- Chandrasekharan S, Minear MA, Hung A et al. Noninvasive prenatal testing goes global. *Sci Transl Med.* 2014; 6: 231 fs 15.
- Chetty S, Garabedian MJ, Norton ME. Uptake of noninvasive prenatal testing (NIPT) in women following positive aneuploidy screening. *Prenat Diagn.* 2013; 33: 542-546.
- Chiu RW, Chan KC, Gao Y, Lau VY, Zheng W, Leung TY, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105: 20458-20463.
- Chiu RW, Lau TK, Leung TN, Chow KC, Chui DH, Lo YM. Prenatal exclusion of beta thalassemia major by examination of maternal plasma. *Lancet.* 2002; 360: 998-1000.
- Chiu RW, Lo YM. Non-invasive prenatal diagnosis by fetal nucleic acid analysis in maternal plasma: the coming of age. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16 (2):88-93.
- Choi H, Van Riper M, Thoyre S. Decision making following a prenatal diagnosis of Down Syndrome: a integrative review. *J Midwifery Womens Health.* 2012; 57(2): 808-812.
- Cuckle H, Benn P, Pergament E. Maternal cfDNA screening for Down syndrome—a cost sensitivity analysis. *Prenat Diagn.* 2013; 33: 636-642.
- Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P. et al.; European Society of Human Genetics; American Society of Human Genetics. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23 811): 1438-1450.
- Driscoll DA, Gross S. Clinical practice Prenatal screening for aneuploidy. *N Engl J Med.* 2009 Jun 11; 360 (24): 2556-2562.
- Elrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204: 205, e1-11.

- EUROCAT Prevalence Data Tables from 2008-2012. Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>. Fecha de acceso: 02-06-2016.
- Farina A, Sekizawa A, Iwaski M, Matsouka R, Ichizuka KS, Okar T. Fetal cell-free DNA (beta-globin gene) distribution in maternal plasma at the second trimester: a new prospective for preeclampsia screening. *Prenat Diag.* 2004; 24: 722-726.
- Finning KM, Chitty LS. Non-invasive fetal sex determination: Impact on clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13: 69-75.
- Fishler K, Koch R. Mental development in Down syndrome mosaicism. *American Journal of Mental Retardation.* 1991; 96 (3): 345-351.
- Fortuny A, Gomez ML, Ortega MD, Montalvo J, Valero J, Troyano J, et al. Propuesta de screening combinado de cromosopatías en el primer trimestre de la gestación para todo el territorio nacional. Recomendaciones para la organización de un Servicio de Obstetricia y Ginecología. Documento SEGO 2005 [consultado 21 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.aebm.org/documentos/screening%20gestante.pdf>.
- Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1998; 80: 213-217.
- Gallo M, Santiago JC, Ramos D, Espinosa A, Cohen I. Resultados de estudios prospectivos de intervención con el «test combinado» en el primer trimestre del embarazo. *Rev. Colom. Salud Libre.* 2007; 2(1): 26-33.
- Garfield SS, Armstrong SO. Clinical and cost consequences of incorporating a novel non-invasive prenatal test into the diagnostic pathway for fetal trisomies. *J Man Care Med.* 2012; 15 (2): 34-41.
- Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, Bregant B, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2014; 35: 156-173.
- Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 47: 45-52.
- Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 45: 249-266.

- Go AT, van Vugt JM, Oudejans CB. Non-invasive aneuploidy detection using free fetal DNA and RNA in maternal plasma: recent progress and future possibilities. *Hum Reprod Update*. 2011; 17(3): 372-382.
- Go AT, Hupkes HW, Lomecky M, Twisk J, Blankenstein MA, van Vugt JM. Evaluation of a programme for the prenatal screening for Down's syndrome by ultrasonographic nuchal translucency measurement and serum determinations in the first trimester of pregnancy. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005; 149: 2795-2799.
- González-González MC, Trujillo MJ, Rodríguez de Alba M, García-Hoyos M, Lorda-Sánchez I, Díaz-Recasens, et al. Huntington disease-unaffected fetus diagnosed from maternal plasma using QF-PCR. *Prenat Diagn*. 2003; 23: 232-234.
- Gregg AR, Gross SJ, Best RG, Monaghan KG, Bajaj K, Skotko BG et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genet Med*. 2013; 15 (5): 395-398.
- Harris RA, Washington AE, Nease RF, Jr., Kuppermann M. Cost utility of prenatal diagnosis and the risk-based threshold. *Lancet*. 2004; 363(9405): 276-282.
- Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obs Gynecol*. 1981; 58 (3): 282-285.
- Houlihan OA, O'Donoghue K. The natural history of pregnancies with a diagnosis of Trisomy 18 or Trisomy 13; a retrospective case series. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013; 13: 209.
- Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21 – health economic aspects. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2014. KCE Reports 222. D/2014/10.273/36.
- Hunt PA, Hassold TJ. Human female meiosis: what makes a good egg go bad? *Trends in genetics*. 2008; 24 (2): 86-93.
- Hyett J, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaidis KH. Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996; 7(4): 245-250.
- Iguaz F, Fernández MA, Borque L. Valoración de una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y fluorescente (QF-PCR) para el diagnóstico rápido de aneuploidías. 2009; 2(4): 169-177.

- Irving C, Richmond S, Wren C, Longster C, Embleton ND: Changes in fetal prevalence and outcome for trisomies 13 and 18: a population-based study over 23 years. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24: 137-141.
- Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child.* 2012; 97: 326-330.
- Izetbegovic S, Mehmedbasic S. Early amniocentesis as a method of choice in diagnosing gynaecological diseases. *Acta Inform Med.* 2013; 21 (4): 270-273.
- Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, Mahoney MJ, Pergament E, Simpson JL, Black S, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med.* 1992; 327(9): 594-598.
- Khoshnood B, Grenlees R, Loane M, Dolk H. Paper 2: EUROCAT Public Health Indicators for Congenital Anomalies in Europe. *Birth Defects Research.* 2011; 91(S1): S16-S22.
- Langois S, Brock JA, Wilson RD, Audibert F, Carroll J, Cartier L, et al. Current status in non-invasive prenatal detection of Down syndrome, trisomy 18, and trisomy 13 using cell-free DNA in maternal plasma. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013; 35 (2): 177-183.
- Leighton JW, Valverde K, Bernhardt BA. The general public's understanding and perception of direct-to-consumer genetic test results. *Public Health Genomics.* 2012; 15: 11-21.
- Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod.* 2004; 19: 1548-1553.
- Leung TY, Qu JZ, Liao GJ, Jiang P, Cheng YK, Chan KC, et al. Noninvasive twin zygosity assessment and aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Prenat Diagn.* 2013; 33: 675-681.
- Lewis C, Hill M, Silcock C, Daley R, Chitty L. Non-invasive prenatal testing for trisomy 21: a cross-sectional survey of service users' views and likely uptake. *Public Health Genomics.* 2013; 16: 223-232.
- Lo YM, Chiu RW. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma nucleic acid analysis. *Clin Chem.* 2008; 54(3): 461-466.

- Lo YM, Lun FM, Chan KC, Tsui NB, Chong KC, Lau TK, Leung TY, Zee BC, Cantor CR, Chiu RW. Digital PCR for the molecular detection of fetal chromosomal aneuploidy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007a; 104: 13116-13121.
- Lo YM, Tsui NB, Chiu RW, Lau TK, Leung TN, Heung MM, Gerovassili A, Jin Y, Nicolaides KH, Cantor CR et al. Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection. *Nat Med*. 2007b; 13: 218-223.
- Lo YMD, Tein MSC, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PMK, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for non-invasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet*. 1998; 62: 768-775.
- Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997; 350: 485-487.
- López de Argumedo M, Egües N, Lapuente JL. Cribado prenatal del Síndrome de Down. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2007. Informe Osteba n: D-07-04.
- Mersy E, Smits LJ, van Winden LA, de Die-Smulders CE, The South-East Netherlands NIPT Consortium, Paulussen AD, Macville MV et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1997 and 2012. *Hum Reprod Update*. 2013; 19: 318-329.
- Modi D, Berde P, Bhartiya D. Down syndrome: a study of chromosomal mosaicism. *Reprod Biomed Online*. 2003; 6 (4): 499-503.
- Morain S, Greene MF, Mello MM. A new era in noninvasive prenatal testing. *N Engl J Med*. 2013; 369: 499-501.
- Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen*. 2002; 9(1): 2-6.
- Morris S, Karlsen S, Chung N, Hill M, Chitty LS. Model-based analysis of costs and outcomes of non-invasive prenatal testing for Down's syndrome using cell free fetal DNA in the UK National Health Service. *PLoS One*. 2014; 9: e93559.
- Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 687-694.

- Natoli JL, Ackerman DL, McDermott S, Edwards JG. Prenatal diagnosis of Down Syndrome: a systematic review of termination rates (1995-2011). *Prenat Diagn.* 2012; 32(2): 142-153.
- Neyt M, Hulstaert F, Gyselaers W. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis. *BMJ Open.* 2014; 4: e005922.
- Nicolaidis KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 374: e1-e6.
- Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal edema: associated malformations and chromosomal defect in the first trimester. *BMJ.* 1992; 304: 867-869.
- Nicolaidis KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011a; 31: 7-15.
- Nicolaidis KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 and 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn.* 2011b; 31: 3-6.
- Nicolaidis KH. First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Semin Perinatol.* 2005; 29:190-194.
- Nicolaidis KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21: 313-321.
- Norbury G, Norbury CJ. Non-invasive prenatal diagnosis of single gene disorders: How close are we? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13(2): 76-83.
- Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207: 137 e131-e138.
- Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1589-1597.
- Okun N, Teitelbaum M, Huang T, Dewa CS, Hoch JS. The price of performance: a cost and performance analysis of the implementation of cell-free fetal DNA testing for Down syndrome in Ontario, Canada. *Prenat Diagn.* 2014; 34(4): 350-356.
- Pachajoa H, Riascos AJ, Castro D, Isaza C, Quintero JC. Down syndrome passed from mother to child. *Biomedica.* 2014; 34(3): 326-329.

- Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med.* 2011; 13: 913-920.
- Papageorgiou EA, Fiegler H, Rakyan V, Beck S, Hulten M, Lamnissou K, et al. Sites of differential DNA methylation between placenta and peripheral blood. Molecular markers for noninvasive prenatal diagnosis of aneuploidies. *Am J Pathol.* 2009; 174: 1609-1618.
- Pérez DA. Síndrome de Down. *Revista de Actualización Clínica.* 2014; 45: 2357-2361.
- Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(2 Pt 1): 210-218.
- Piper MA, Civic D, Grant MD, Lefevre F. BlueCross BlueShield Association. Sequencing-based tests to determine fetal Down syndrome (trisomy 21) from maternal plasma DNA. *Technol Eval Cent Assess Program.* 2013; 27 (10): 1-45.
- Poon LL, Leung TN, Lau TK, Chow KC, Lo YM. Differential DNA methylation between fetus and mother as a strategy for detecting fetal DNA in maternal plasma. *Clin Chem.* 2002; 48: 35-41.
- Poon LL, Leung TN, Lau TK, Lo YM. Presence of fetal RNA in maternal plasma. *Clin Chem.* 2000; 46: 1832-1834.
- Qu JZ, Leung TY, Jiang P, Liao GJ, Cheng YK, Sun H, et al. Noninvasive prenatal determination of twin zygosity by maternal plasma DNA analysis. *Clin Chem.* 2013; 59: 427-435.
- Rasmussen SA, Wong L, Yang Q, May K, Friedman JM: Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics.* 2003; 111: 777-784.
- Rava RP, Srinivasan A, Sehnert AJ, Bianchi DW. Circulating fetal cell-free DNA fractions differ in autosomal aneuploidies and monosomy X. *Clin Chem.* 2014; 60(1): 243-250.
- Richter J, Henry A, Ryan G, DeKoninck P, Lewi L, Deprest J. Amniopatch procedure after previsible iatrogenic rupture of the membranes: a two center review. *Prenatal Diagn Ther.* 2010; 27(1): 1-7.
- Rijnders RJP, Van der Schoot E, Bossers B, De Vroede MAMJ, Christiaens GCML. Fetal sex determination from maternal plasma in preg-

- nancies at risk for congenital adrenal hyperplasia. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 374-378.
- Robinson C, Van den Boom D, Bombard AT. Noninvasive prenatal detection of aneuploidy. *Clin Obstet Gynecol.* 2013; 57(1): 210-225.
- Root S, Carey JC: Survival in trisomy 18. *Am J Med Genet.* 1994; 49: 170-174.
- Saito H, Sekizawa A, Morindo T, Suzuki M, Yanaihara T. Prenatal DNA diagnosis of a single-gene disorder from maternal plasma. *Lancet.* 2000; 356: 1170.
- Salvador J, Cunillé M, Lladonosa A, Ricart M, Cabré A, Borrel C. Características de las gestantes y control del embarazo en Barcelona, 1994-1999. *Gaceta Sanit.* 2001; 15 (3): 230-236.
- Sekizawa A, Jimbo M, Saito H, Iwasaki M, Sugito Y, Yukimoto Y, et al. Increased cell-free fetal DNA in plasma of two women with invasive placenta. *Clin Chem.* 2002; 48: 353-354.
- Sekizawa A, Sugito Y, Iwasaki M, Watanabe A, Jimbo M, Hoshi S, et al. Cell-free fetal DNA is increased in plasma of women with hyperemesis gravidarum. *Clin Chem.* 2001; 47: 2164-2165.
- Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet.* 1998; 352(9125): 343-346.
- Snijders RJ, Sundberg K, Holzdgrevé W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13(3): 167-170.
- Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(12):1180-1185.
- Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH, Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 1005-1021.
- Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13: 231-237.

- Susiarjo M, Hassold TJ, Freeman E, Hunt PA. Bisphenol A exposure in utero disrupts early oogenesis in the mouse. *PLoS Genet.* 2007; 3: e5.
- Szabo J, Collen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet.* 1990; 336(8723): 1133.
- Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risk for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther.* 2010; 27 (1): 1-7.
- Taglauer ES, Wilkins-Haug L, Bianchi DW. Review: cell-free fetal DNA in the maternal circulation as an indication of placental health and disease. *Placenta.* 2014; 35: S64-S68.
- Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, Clarke A, Quenby S, Clarke A. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis.
- Tsaliki E, Papageorgiou EA, Spyrou C, Koumbaris G, Kypri E, Kyriakou S, et al. MeDIP real-time qPCR of maternal peripheral blood reliably identifies trisomy 21. *Prenat Diagn.* 2012; 32: 996-1001.
- Tsui NBY, Wong BCK, Leung TY, Lau TK, Chiu RWK, Lo YMD. Non-invasive prenatal detection of fetal trisomy 18 by RNA-SNP allelic ratio analysis using maternal plasma SERP1NB2 mRNA: a feasibility study. *Prenat Diagn.* 2009; 29: 1031-1037.
- Van der Schoot CE, Hahn S, Chitty LS. Non-invasive prenatal diagnosis and determination of fetal Rh status. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13: 63-68.
- Van Opstal D, Srebniak MI, Polak J, de Vries F, Govaerts LCP, Joosten M et al. False negative NIPT results: Risk figures for chromosomes 13, 18 and 21 based on chorionic villi results in 5967 cases and literature review. *PLoS One.* 2015; 11(1): e0146794.
- Verweij EJ, Oepkes D, de Vries M, van der Akker ME, van der Akker ES, de Boer MA. Non-invasive prenatal screening for trisomy 21: what women want and are willing to pay. *Patient Educ Couns.* 2013; 93(3): 641-645.
- Verweij EJ, van den Oever JME, Boer MA, Boon EMJ, Oepkes D. Diagnostic accuracy of noninvasive detection of fetal trisomy 21 in maternal blood: a systematic Review. *Fetal Diagn Ther.* 2012; 31: 81-86.
- Wald N, Rodeck C, Rudnicka A, Hackshaw A. Nuchal translucency and gestational age. *Prenat Diagn.* 2004; 24: 150-151.

- Wald NJ, Bestwick JP. Incorporating DNA sequencing into current prenatal screening practice for Down's syndrome. *PLoS One*. 2013; 8: e58732.
- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen*. 2003; 10: 56-104.
- Walker BS, Jackson BR, LaGrave D., Ashwood ER, Schmidt RL. A cost-effectiveness analysis of cell free DNA as a replacement for serum screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2015b; 35 (5): 440-446.
- Walker BS, Nelson RE, Jackson BR, Grenache DG, Ashwood ER, Schmidt RL. A Cost-Effectiveness Analysis of First Trimester Non-Invasive Prenatal Screening for Fetal Trisomies in the United States. *PLoS One*. 2015a; 10(7): e0131402.
- Walsh J. Fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing, Part 2. *California Technology Assessment Forum*. 2012; 17: 1-41.
- Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn*. 2013; 33: 662-666.
- Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, Platt L, Mahoney M, Johnson A, Hogge WA et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1405-1413.
- Wells GL, Barker SE, Finley SC, et al. Congenital heart disease in infants with Down's syndrome. *South Med J*. 1994; 87: 724-727.
- Wright CF, Burton H. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. *Hum Reprod Update*. 2009; 15 (1):139-151.
- Wright DE, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides K. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31 (4): 376-383.
- Yang H, Xu HB, Liu TT, He XL. Systematic review of noninvasive prenatal diagnosis for abnormal chromosome genetic diseases using free fetal DNA in maternal plasma. *Genet Mol Res*. 2015; 14 (3): 10603-10608.
- Zhang H, Gao Y, Jiang F, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45: 530-538.

- Zhang M, Li T, Chen J, Li L, Zhou C, Wang Y et al. Non-invasive prenatal diagnosis of trisomy 21 by dosage ratio of fetal chromosome-specific epigenetic markers in maternal plasma. *J Huazhong Univ Sci Technol. Med. Sci.* 2011;31: 687-692.
- Zhong XY, Holzgreve W, Hahn S. The levels of circulatory cell free DNA in maternal plasma are elevated prior to the onset of preeclampsia. *Clin Chem.* 2001; 47: 137-139.
- Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenat Diagn.* 2012; 32: 1233-1241.



# VIII. Anexos

## Anexo VIII.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

### **Cochrane Library**

*Fecha búsqueda 10/11/2015*

#1	MeSH descriptor: [DNA] explode all trees	2039
#2	«cell-free DNA» or cfDNA or DNA:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7622
#3	#1 or #2	7643
#4	MeSH descriptor: [Down Syndrome] explode all trees	319
#5	MeSH descriptor: [Aneuploidy] explode all trees	138
#6	MeSH descriptor: [Trisomy] explode all trees	27
#7	down or trisomy or aneuploidy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6010
#8	#4 or #5 or #6 or #7	6047
#9	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	5919
#10	MeSH descriptor: [Pregnant Women] explode all trees	102
#11	MeSH descriptor: [Prenatal Diagnosis] explode all trees	975
#12	maternal or pregnan* or antenatal or prenatal or fetal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33648
#13	#9 or #10 or #11 or #12	33804
#14	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	586
#15	MeSH descriptor: [Blood] explode all trees	12834

#16	blood or plasma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	185912
#17	#14 or #15 or #16	190322
#18	#3 and #8 and #13 and #17	<b>11</b>
	<b>RS 3 / HTAs</b>	<b>2</b>

### **Medline, vía Pubmed**

*Fecha búsqueda 10/11/2015*

#1	Search «DNA»[Mesh]	664658
#2	Search (dna[Title/Abstract] OR cf dna[Title/Abstract] OR «cell-free dna»[Title/Abstract])	835069
#3	Search #1 OR #2	1131703
#4	Search «Down Syndrome»[Mesh]	21352
#5	Search «Aneuploidy»[Mesh]	42030
#6	Search «Trisomy»[Mesh]	11050
#7	Search (down[Title/Abstract] OR trisomy[Title/Abstract] OR aneuploidy[Title/Abstract])	261750
#8	Search #4 OR #5 OR #6 OR #7	299539
#9	Search «Pregnant Women»[Mesh]	5372
#10	Search «Prenatal Diagnosis»[Mesh]	62430
#11	Search (maternal[Title/Abstract] OR pregnan*[Title/Abstract] OR antenatal[Title/Abstract] OR prenatal[Title/Abstract] OR fetal[Title/Abstract])	678316
#12	Search #9 OR #10 OR #11	694306
#13	Search («Blood»[Mesh]) OR «blood» [Subheading]	2271944
#14	Search «Plasma»[Mesh]	17012
#15	Search (blood[Title/Abstract] OR plasma[Title/Abstract])	2120156
#16	Search #13 OR #14 OR #15	3520770

#17 Search #3 AND #8 AND #12 AND #16	<b>759</b>
#18 Search #17 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Review	134
#19 Search ((review[Title/Abstract] OR reviews[Title/Abstract]) OR (meta-analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR «meta analysis»[Title/Abstract]))	1201827
#20 Search #17 AND #19	76
#21 Search #18 OR #20	<b>153</b>

### **Embase, vía Ovidweb**

*Fecha búsqueda 10/11/2015*

1 DNA/	366074
2 («cell-free DNA» or cfDNA or DNA).ti,ab,kw.	985032
3 1 or 2	1072417
4 Down syndrome/	31732
5 aneuploidy/	19847
6 trisomy/ or trisomy 21/	16297
7 (down or trisomy or aneuploidy).ti,ab,kw.	351328
8 4 or 5 or 6 or 7	377741
9 pregnancy/ or pregnant woman/	659227
10 prenatal screening/ or prenatal diagnosis/	55502
11 (maternal or pregnan* or antenatal or prenatal or fetal).ti,ab,kw.	876690
12 9 or 10 or 11	1123617
13 maternal blood/ or maternal plasma/	10413
14 blood/	724525
15 plasma/	157070
16 (blood or plasma).ti,ab,kw.	2840093
17 13 or 14 or 15 or 16	3159632

18	3 and 8 and 12 and 17	<b>1043</b>
19	limit 18 to meta analysis	3
20	limit 18 to «systematic review»	6
21	limit 20 to «review»	4
22	19 or 20 or 21	8
23	(review or reviews or meta-analysis or metaanalysis or «meta analysis»).ti,ab,kw.	1536831
24	18 and 23	117
25	22 or 24	<b>119</b>

### **Cinahl, via EBSCOhost databases**

*Fecha de búsqueda 10/11/2015*

S1	(MH «DNA»)	10,545
S2	TI («cell-free DNA» or cfDNA or DNA) OR AB («cell-free DNA» or cfDNA or DNA)	11,165
S3	S1 OR S2	17,651
S4	(MH «Down Syndrome»)	3,294
S5	(MH «Aneuploidy»)	270
S6	TI (down or trisomy or aneuploidy) OR AB (down or trisomy or aneuploidy)	16,585
S7	S4 OR S5 OR S6	17,983
S8	(MH «Pregnancy»)	99,759
S9	(MH «Expectant Mothers»)	2,146
S10	(MH «Prenatal Diagnosis»)	3,709
S11	TI (maternal or pregnan* or antenatal or prenatal or fetal) OR AB (maternal or pregnan* or antenatal or prenatal or fetal)	75,731
S12	S8 OR S9 OR S10 OR S11	125,816
S13	(MH «Blood»)	2,154
S14	(MH «Plasma»)	1,603

S15	TI (blood or plasma) OR AB (blood or plasma)	108,383
S16	S13 OR S14 OR S15	109,632
S17	S3 AND S7 AND S12 AND S16	<b>54</b>
S18	S17 Limitadores - Tipo de publicación: Meta Analysis	0
S19	S17 Limitadores - Tipo de publicación: Review	8
S20	S17 Limitadores - Tipo de publicación: Systematic Review	0
S21	TI (review or reviews or meta-analysis or metaanalysis or «meta analysis») OR AB (review or reviews or meta-analysis or metaanalysis or «meta analysis»)	210,837
S22	S17 AND S21	10
S23	S18 OR S19 OR S20 OR S22	<b>13</b>

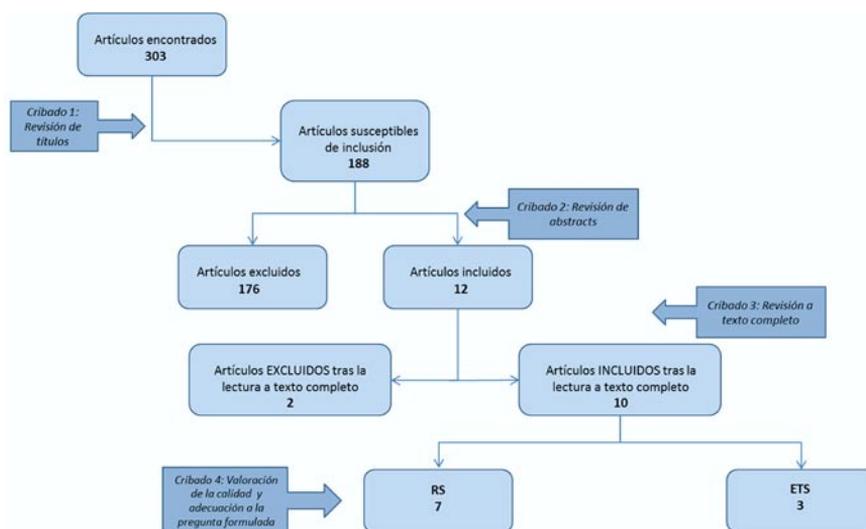
### **CRD Databases**

*Fecha búsqueda 10/11/2015*

1	MeSH DESCRIPTOR DNA EXPLODE ALL TREES	170
2	(«cell-free DNA» or cfDNA or DNA)	631
3	#1 OR #2	633
4	MeSH DESCRIPTOR Down Syndrome EXPLODE ALL TREES	101
5	MeSH DESCRIPTOR Aneuploidy EXPLODE ALL TREES	26
6	MeSH DESCRIPTOR Trisomy EXPLODE ALL TREES	11
7	(down or trisomy or aneuploidy)	887
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	891
9	MeSH DESCRIPTOR Pregnancy EXPLODE ALL TREES	2408
10	MeSH DESCRIPTOR Pregnant Women EXPLODE ALL TREES	24
11	MeSH DESCRIPTOR Prenatal Diagnosis EXPLODE ALL TREES	376

12	(maternal or pregnan* or antenatal or prenatal or fetal)	4715
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	4744
14	MeSH DESCRIPTOR Blood EXPLODE ALL TREES	353
15	MeSH DESCRIPTOR Plasma EXPLODE ALL TREES	99
16	(blood or plasma)	8336
17	#14 OR #15 OR #16	8450
18	#3 AND #8 AND #13 AND #17	<b>13</b>

## Anexo VIII.2. Resultados de la búsqueda bibliográfica



**Figura A2.1. Diagrama de flujo de los resultados de la búsqueda bibliográfica sobre revisiones de estudios relativos a la detección de síndrome de Down mediante el análisis de ADN fetal libre en sangre materna**

NOTA: Complementariamente a la búsqueda presentada en los anexos VIII.1 y VIII.2, se realizó una búsqueda de estudios individuales, encontrándose un gran número de estudios, alrededor de 120, susceptibles a ser incluidos en la revisión desde enero de 2015 hasta febrero de 2016. Tras la revisión de los estudios individuales y las revisiones sistemáticas publicadas hasta el momento en el que se redactó este informe, se valoró la calidad metodológica de los mismos y el grado de respuesta a la pregunta de investigación formulada. Se identificaron dos meta-análisis recientes que cumplían estos requisitos y englobaban los

estudios individuales más relevantes publicados hasta la fecha (Gil et al. 2015; Taylor-Phillips et al. 2016). Con el fin de dar respuesta a la pregunta de investigación N.º 1, se decidió describir los resultados de los mencionados meta-análisis mediante revisión narrativa.

## Anexo VIII.3. Revisiones excluidas y motivos de exclusión

**Tabla A3.1. Características de las revisiones excluidas**

Estudio	Razones para su exclusión
Baños y Llanos 2012	Informe de síntesis de tecnologías emergentes que contiene una RS de calidad media en base a los criterios R-AMSTAR. Incluye dos estudios de pruebas diagnósticas y un estudio de casos y controles publicados en el año 2011. Necesita actualización porque no incluye los estudios relevantes sobre el tema que se han publicado en los últimos cuatro años.
Gil et al. 2014	RS con meta-análisis de los datos de alta calidad metodológica en base a los criterios R-AMSTAR, da respuesta a la pregunta de investigación formulada. Esta RS fue actualizada en 2015 para incorporar los nuevos estudios publicados sobre el tema, por lo que se ha incluido la revisión actualizada en el presente informe.
Langois et al. 2013	Revisión realizada por el comité de la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá. Revisión de calidad media en base a los criterios R-AMSTAR. Sus resultados han quedado obsoletos dado que en los últimos tres años se han publicado estudios relevantes que no están incluidos en esta revisión.
Mersy et al. 2013	RS con calidad metodológica media en base a los criterios R-AMSTAR. Incluye únicamente estudios publicados entre 1997 y 2012, por lo que sus resultados han quedado obsoletos.
Piper et al. 2013	Informe de evaluación de tecnologías (TEC assessment). RS de calidad media-alta en base a los criterios R-AMSTAR. Da respuesta a la pregunta de investigación formulada, pero sus resultados han quedado obsoletos dado que en los últimos tres años se han publicado estudios relevantes que no están incluidos en esta RS.
Verweij et al. 2012	RS de calidad media en base a los criterios R-AMSTAR, incluye únicamente dos estudios que cumplen con los criterios de la herramienta QUADAS, requiere actualización porque sus resultados se han quedado obsoletos.
Walsh et al. 2013	Informe de evaluación de tecnología sanitaria. Calidad media-baja en base a los criterios R-AMSTAR, requiere actualización porque sus resultados se han quedado obsoletos.
Yang et al. 2015	RS de muy baja calidad metodológica en base a los criterios R-AMSTAR.

