

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en medicina

Evaluación del cribado del 1º trimestre en el hospital de Basurto. Estudio retrospectivo a 3 años.

Egilea /Autor:

BEATRIZ SOTO SANZ

Zuzendaria / Director/a:

AMPARO VILLASANTE MORÁN

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	VII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS	1
1.2. EVOLUCIÓN DEL CRIBADO EN LA HISTORIA	2
1.3. CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE	3
1.3.1. Marcadores bioquímicos en suero de sangre materna.....	6
1.3.2. Marcadores ecográficos del cribado.....	7
1.3.2.1. Translucencia nucal.....	8
1.3.2.2. Otros marcadores ecográficos en cribado	9
1.3.3. Indicaciones de una técnica invasiva	10
1.4. DIAGNÓSTICO INVASIVO DE CROMOSOMOPATÍAS.....	10
1.4.1. Biopsia corial	10
1.4.2. Amniocentesis	11
1.5. TÉCNICAS NO INVASIVAS EN EL CRIBADO COMBINADO	12
1.6. INCONVENIENTES AL INTRODUCIR LAS TÉCNICAS NO INVASIVAS EN EL CRIBADO PRENATAL DE ANEUPLOIDÍAS	14
1.6.1. ADN fetal como primera prueba de cribado	14
1.6.2. ADN fetal como prueba contingente en casos de alto riesgo	15
2. OBJETIVOS.....	16
3. MATERIALES Y MÉTODOS	17
3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO.....	17
3.2. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA Y DOCUMENTACIÓN MÉDICA	18
4. RESULTADOS.....	20
4.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS GESTANTES	20

4.2. COMPLICACIONES DE LA AMNIOCENTESIS Y LA BIOPSIA CORIAL	24
4.3. TRISOMÍA 21	24
4.3.1. Análisis de la relación riesgo/resultado citogenético en las gestantes con cribado positivo para Síndrome de Down.	24
4.3.2. Análisis económico con la implantación del ADN fetal	29
4.3.2.1. Precio base del ADN fetal de 550€	29
4.3.2.2. Precio reducido del ADN fetal a 150€	32
4.4. TRISOMÍA 13/18	34
5. DISCUSIÓN	34
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	36
5.2. IMPLICACIÓN CLÍNICA DEL ADN FETAL EN SANGRE MATERNA .	37
5.2.1. Puntos de corte	37
5.2.1.1. Punto de corte en $\geq 1/20$	38
5.2.1.2. Punto de corte en $\geq 1/120$	39
5.2.1.3. Punto de corte en $\geq 1/184$	40
5.2.2. ADN fetal como test de contingencia en toda la población de alto riesgo en el cribado del primer trimestre del embarazo.	41
6. CONCLUSIONES.....	42
7. BIBLIOGRAFÍA.....	44
ANEXO 1: INFORME FAVORABLE POR EL CEIC	46

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Evolución de las medianas de β -hCG durante el primer trimestre del embarazo.....	6
Figura 2: Evolución de las medianas de PAPP-A durante el primer trimestre del embarazo. .	7
Figura 3. Inversión de la pirámide neonatal propuesta por Kypros Nicolaides	8
Figura 4. Distribución de los cribados combinados positivos del primer trimestre por edades maternas.....	20
Figura 5. Porcentajes de cribados combinados positivos del primer trimestre por edades maternas.....	21
Figura 6. Porcentajes de los verdaderos positivos (Trisomías 21,13 y 18) en función de la edad materna.....	21
Figura 7. Número de aneuploidías detectadas tras la realización de una técnica invasiva por un cribado de riesgo positivo.....	22
Figura 8. Distribución del número de cribados por factores modificadores (hábito tabáquico, diabetes y etnia).....	23
Figura 9. Distribución de los falsos positivos y los verdaderos positivos a medida que disminuye el riesgo del cribado.	25
Figura 10. Sensibilidad y la especificidad en la población de riesgo a medida que el riesgo del cribado disminuye..	27
Figura 11. Valores predictivos en función del riesgo del cribado.	28
Figura 12. Proporciones respecto al coste total invertido en técnicas invasivas en los últimos 3 años.....	31
Figura 13. Distribución por porcentajes si el ADN fetal se utilizase como medida de contingencia en toda gestante con un cribado del primer trimestre positivo con un precio base de 550€.....	31
Figura 14. Proporciones respecto al coste total invertido en técnicas invasivas en los últimos 3 años.....	33

Figura 15. Distribución por porcentajes si el ADN fetal se utilizase como medida de contingencia en toda gestante con un cribado del primer trimestre positivo con un precio base de 150€.....	33
Figura 16. Distribución de los resultados citogenéticos en los cribados del primer trimestre positivos para trisomía 13 y 18.	34
Figura 17. Algoritmo ante un cribado de aneuploidías positivo si el punto de corte para la realización de una técnica invasiva fuese $\geq 1/20$	38
Figura 18. Algoritmo ante un cribado de aneuploidías positivo si el punto de corte para la realización de una técnica invasiva fuese $\geq 1/120$	39
Figura 19. Algoritmo ante un cribado de aneuploidías positivo si el punto de corte para la realización de una técnica invasiva fuese $\geq 1/184$	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación de las tasas de detección en función de los criterios considerados en el cribado a lo largo de la historia.	3
Tabla 2. Tarifas utilizadas en el análisis económico del estudio.....	18
Tabla 3. Complicaciones debidas a la realización de una técnica invasiva..	24
Tabla 4. Resultados obtenidos en los diferentes puntos de corte propuestos para la realización de una técnica invasiva.....	29
Tabla 5. Resultados obtenidos si el punto de corte fuese $\geq 1/20$	38
Tabla 6. Resultados obtenidos si el punto de corte fuese $\geq 1/120$	40
Tabla 7. Resultados obtenidos si el punto de corte fuese $\geq 1/184$	41

RESUMEN

Introducción: El cribado del primer trimestre del embarazo tiene como objetivo la detección de las cromosomopatías más comunes (trisomía 21, 13 y 18). El síndrome de Down (trisomía 21) es el trastorno cromosómico más frecuente y la primera causa genética de discapacidad. En la actualidad, el método de cribado consiste en la integración de la edad materna, marcadores serológicos y marcadores ecográficos para el cálculo del riesgo individual en cada gestante. Así, a partir de riesgos mayores de 1/270 está indicado realizar técnicas invasivas (amniocentesis o biopsia corial).

Sin embargo, gracias al desarrollo de tecnologías emergentes, existen alternativas no invasivas que podrían disminuir el empleo de amniocentesis o biopsias coriales, evitando así sus complicaciones. El análisis de ADN fetal en sangre materna alcanza tasas de detección del 99,99% para el síndrome de Down en poblaciones de alto riesgo. Aun así, es una prueba que requiere confirmación diagnóstica tras un resultado positivo.

Objetivos:

1. Evaluar la relación entre el riesgo estimado en el cribado del primer trimestre y los resultados citogenéticos obtenidos. El objetivo es redefinir el riesgo a partir del cuál es conveniente la realización de técnicas invasivas, considerando la alternativa que supone el empleo del ADN fetal en sangre materna.
2. Análisis económico: implicación clínica del ADN fetal en sangre materna

Materiales y métodos: La población estudiada corresponde a una cohorte de 170 gestantes derivadas del cribado del primer trimestre que fueron sometidas a una técnica invasiva durante el periodo 2016-2018 en el Hospital Universitario Basurto. Para seleccionar los puntos de corte óptimos se han aplicado métodos estadísticos como el análisis de la curva ROC sobre la población de alto riesgo de síndrome de Down. El análisis económico se realizó en base a las tarifas publicadas por Osakidetza del cribado del primer trimestre y a los precios propuestos en un Informe de Evaluación Sanitaria de OSTEBA para el ADN fetal en sangre materna. Así, también se han evaluado las características de las gestantes y las complicaciones secundarias a las técnicas invasivas.

Resultados: Del total de gestantes se registraron 28 verdaderos positivos y 140 falsos positivos para el síndrome de Down, resultando en un valor predictivo positivo (VPP) del cribado para trisomía 21 del 16,67%. El intervalo en el que se optimizan al máximo las pruebas invasivas es en riesgos $\geq 1/20$ alcanzando un VPP del 54%. No obstante, puntos intermedios como $\geq 1/120$ comprenden el 92% de los diagnósticos de trisomía 21, disminuyendo el VPP al 27%. Ninguna de las pacientes con riesgo $<1/184$ obtuvo resultado de aneuploidía tras el análisis citogenético. Por tanto, la implantación del ADN fetal como test de contingencia en intervalos de riesgo con menor probabilidad de aneuploidía, supone una reducción de técnicas invasivas y un consiguiente ahorro económico.

Conclusión: Los resultados del estudio revelan un elevado número de resultados citogenéticos normales en gestantes con cribado positivo para trisomía 21. El número de falsos positivos aumenta a medida que el riesgo del cribado se acerca a valores de $1/270$. Por ello, redefinir el punto de corte limitando el empleo de técnicas invasivas a gestantes de muy alto riesgo y la detección del ADN fetal a gestantes de riesgos intermedios resultaría ser una estrategia coste-efectiva. El intervalo óptimo para la utilización del ADN fetal se encuentra en riesgos entre $1/20$ y $1/270$, sin embargo, se recomienda introducir del ADN fetal entre riesgos de $1/120$ y $1/270$ hasta evaluar su rendimiento en la práctica clínica.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Dado que las anomalías congénitas son la principal causa de muerte perinatal y de discapacidad infantil, no es de extrañar que la detección de alteraciones cromosómicas constituya la indicación fundamental para la realización del cribado del primer trimestre del embarazo (3). Se entiende por anomalía congénita cualquier alteración morfológica, estructural, funcional o molecular presente en el momento del nacimiento. La prevalencia de presentar algún defecto congénito se encuentra entre el 2-3%. Dentro de este porcentaje, un 0,6% es debido a cromosomopatías (5).

Para calcular correctamente la prevalencia de cromosomopatías, sería necesario conocer el número de neonatos con la enfermedad, el número de abortos voluntarios, el número de muertes intraparto y también, el número de abortos espontáneos. Estos últimos están estimados en un 30% para la trisomía 21 entre las semanas 12 y 40 (4). A pesar de la complejidad del cálculo se estima que la prevalencia aproximada de los recién nacidos con Síndrome de Down oscila entre 1 por 800 y 1 por 1000 nacimientos.

El Síndrome de Down es la aneuploidía y el síndrome malformativo más común y supone la primera causa de discapacidad cognitiva o intelectual. Existe una morbilidad y mortalidad muy importantes en torno a este síndrome y, además, supone una carga psicosocial y financiera para las familias. La edad materna es uno de los factores más influyentes en las aneuploidías como el Síndrome de Down. Más de la mitad de los casos corresponden a una edad materna mayor de 35 años. Como podemos observar, la prevalencia de trisomía 21 aumenta exponencialmente con la edad (4):

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

Por otro lado, el síndrome de Edwards o trisomía 18 es la segunda aneuploidía más frecuente y su prevalencia aproximada se encuentra en 1 por cada 6000 recién nacidos.

Hoy en día, gracias al diagnóstico prenatal se ha producido una reducción de recién nacidos con anomalías congénitas. Esta disminución supone a su vez, un aumento de Interrupciones Terapéuticas del Embarazo (ITE), en países donde este es legal.

1.2. EVOLUCIÓN DEL CRIBADO EN LA HISTORIA

La historia del cribado prenatal comenzó hace más de 30 años y es importante conocerla para entender los avances que han hecho que este cribado se ofrezca a todas las mujeres embarazadas, no solamente en España, sino en muchos países del mundo.

El primer método de cribado de aneuploidías fue introducido en los años 70, centrado en la detección particular del Síndrome de Down (trisomía 21). Este primer cribado utilizaba como criterio de inclusión la edad materna avanzada. Se trataba de un criterio bien establecido dada la correlación existente entre la edad y trisomías autosómicas como el Síndrome de Down. En un primer momento, se ofertó la realización de una amniocentesis como prueba diagnóstica a todas las mujeres mayores de 40 años (11). Se trataba de una técnica cara que podía suponer una tasa de pérdidas fetales hasta entonces desconocida.

Sin embargo, una vez demostrada una cierta seguridad en la práctica de la amniocentesis, la edad a la cual se ofertaba esta técnica fue redefinida a 35 años. Es decir, la realización de esta forma de cribado que suponía un 1% de pérdidas fetales, se ofrecía a un 5% de las mujeres embarazadas y tenía una tasa de detección global de trisomía 21 de un 30%. (11).

En la octava década del siglo XX, las mujeres mayores de 35 años embarazadas ascendieron desde un 5% hasta un 15%. Los cambios sociales que comenzaban a surgir hicieron necesario el desarrollo de marcadores de cribado que redujesen la cantidad de amniocentesis realizadas. Por este motivo, se introdujo entre los criterios del cribado la bioquímica en suero materno a las 15-18 semanas, que incluía las concentraciones séricas de α -fetoproteína (AFP) y la gonadotropina coriónica humana (β -hCG), entre otras (11). Gracias a la implantación de un nuevo método de cribado se mantenía ese 5% de prácticas invasivas realizadas y, además, la tasa de detección de trisomía 21 aumentaba a un 50-70%.

Por otra parte, en los años 90, se propuso un cribado que mantenía la edad materna avanzada como criterio de inclusión, pero que además añadía el grosor de la translucencia nucal fetal (TN) a las 11-13⁺⁶ semanas. Este método de cribado identificaba un 70-80% de fetos afectados para la trisomía 21.

Posteriormente, se demostró que combinando la bioquímica sérica (β -hCG libre y proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)), la TN y la edad materna la tasa de detección ascendía a un 85-90%. (11).

A partir del 2001, cuando se descubrió que entre un 60-70% de los fetos con Síndrome de Down carecían de hueso nasal, comenzaron a surgir otros marcadores ecográficos como la exploración Doppler del ductus venoso o de la regurgitación tricuspídea. Con la incorporación al cribado de estos marcadores ecográficos, se reducía la tasa de falsos positivos a un 2,5% y aumentaba la detección a un 95%.

Tabla 1. Comparación de las tasas de detección en función de los criterios considerados en el cribado a lo largo de la historia.

Criterios de cribado	Tasa de detección
Edad materna	30%
Edad materna y bioquímica en suero materno a las 15-18 semanas	50-70%
Edad materna y TN a las 11-13 ⁺⁶ semanas	70-80%
Edad materna, TN, β -hCG libre y PAPP-A a las 11-13 ⁺⁶ semanas	85-90%
Edad materna, TN, hueso nasal, β -hCG libre y PAPP-A a las 11-13 ⁺⁶ semanas	95%

1.3. CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE

Todos los avances mencionados han hecho posible que la detección de anomalías cromosómicas esté al alcance de cualquier mujer embarazada. Actualmente, el cribado se basa en la combinación de la edad materna, la determinación bioquímica en suero de sangre materna de las proteínas β -hCG y PAPP-A entre la 8 y 13⁺⁶ semanas (las semanas 9-10 son las más adecuadas para la obtención de la muestra) y el examen ecográfico donde se mide la translucencia nucal entre la 11 y 13⁺⁶ semanas a partir de la Fecha de Última Regla (FUR).

Es importante señalar que esta estrategia de cribado de cromosopatías tiene como objetivo seleccionar a aquellas gestantes susceptibles de un procedimiento diagnóstico invasivo (amniocentesis o biopsia corial) para obtener el cariotipo fetal.

Además de los parámetros analíticos y ecográficos, que son la base fundamental del cribado, hay que tener en cuenta otras variables como pueden ser la edad, la etnia, el peso, la diabetes pregestacional y el hábito tabáquico. Se trata de factores modificadores que pueden variar los niveles bioquímicos y, por consiguiente, la tasa de falsos positivos. Por este motivo, son considerados dentro del Programa de detección de anomalías cromosómicas (3).

En el 2008 se aprobó por el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco la puesta en marcha del cribado. Al igual que muchos otros cribados poblacionales, el cribado combinado de aneuploidías debe cumplir los principios propuestos por Wilson y Jungner (1968) mencionados a continuación (2):

1. La condición buscada debería ser un importante problema de salud.
2. Tiene que existir un tratamiento aceptado para los pacientes con la enfermedad encontrada.
3. Los recursos para el diagnóstico y el tratamiento deben estar disponibles.
4. Tiene que existir una fase latente reconocible o un estado preclínico.
5. Debe de existir una prueba adecuada para el examen.
6. El test debe de ser adecuado para la población
7. La historia natural de la condición, incluyendo el desarrollo desde estado latente hasta enfermedad en sí, tiene que ser comprendido de forma adecuada
8. Debe existir una política acordada de a quién tratar como pacientes
9. El coste de la detección de casos (incluyendo el diagnóstico y tratamiento de pacientes diagnosticados) debe ser económicamente balanceado con relación al tratamiento total.
10. La búsqueda de un caso tiene que ser un proceso continuo.

Desde el año 2009, cuando comenzó el programa piloto en el País Vasco, hasta el año 2013, la tasa de detección y valores predictivos registrados en esta comunidad autónoma para las principales cromosopatías era el siguiente (3):

Tasa de detección: 87,89% (IC 95%: 83,61 - 92,17)

Tasa de falsos positivos: 4,1% (IC 95%: 3,99 - 4,32)

Para entender el funcionamiento del cribado es importante saber que el riesgo de que una mujer tenga un feto afectado por una anomalía cromosómica nunca es cero. Por lo tanto, todas las mujeres embarazadas tienen cierto riesgo (riesgo *a priori*) que, normalmente, es directamente proporcional a la edad materna e inversamente proporcional a la edad gestacional. Esto último es así, puesto que es probable que los fetos mueran intraútero o se produzcan abortos espontáneos.

Las aneuploidías que pretende detectar este cribado son la trisomía 21 y trisomías 18 y 13, ya que se trata de las cromosopatías más frecuentes. Sin embargo, indirectamente, se pueden detectar algunas aneuploidías de los cromosomas sexuales (45XO, 47XXX, 47XXY y 47XYY). Son una excepción a la regla puesto que no aumentan significativamente a medida que aumenta la edad materna y las muertes intraútero de fetos con este tipo de anomalías no es mayor que el de la población normal, por lo que tampoco disminuyen en número a medida que avanza el embarazo (11).

A la hora de especificar el riesgo individual tendremos que tener en cuenta otros parámetros además de la edad materna y la edad gestacional. Este riesgo específico de cada persona se calcula multiplicando el riesgo *a priori* por unos cocientes de probabilidad (*Likelihood Ratios*) que dependerán de una serie de pruebas de cribado. Se trata de pruebas independientes entre sí, por lo que una vez multiplicado el Likelihood Ratio (LR) de la primera prueba por el riesgo *a priori*, el riesgo obtenido pasa a ser el nuevo riesgo *a priori* de la siguiente prueba. Estamos hablando, por tanto, de un cribado secuencial.

1.3.1. Marcadores bioquímicos en suero de sangre materna

Como hemos mencionado previamente, la extracción de la sangre materna debe realizarse entre la semana 8 y 13⁺⁶ días. Se consideran las semanas 9 y 10 las más adecuadas para la obtención de la analítica.

Los marcadores bioquímicos son sustancias que se encuentran normalmente en el suero de la mujer embarazada pero que varían en presencia de anomalías fetales (trisomía 21, trisomía 13, trisomía 18, defectos del tubo neural) y patologías obstétricas (3).

En el cribado del primer trimestre se tienen en cuenta los niveles de la β -hCG y la PAPP-A. La β -hCG libre en sangre materna es una glicoproteína que es segregada por las células trofoblásticas y la placenta. Tiene dos subunidades, alfa y beta, siendo la fracción beta libre la que tiene mayor asociación con anomalías cromosómicas. La PAPP-A también es una glicoproteína segregada por tejido trofoblástico placentario, sin embargo, no es específica del mismo (3).

Como vemos en la **Figura 1**, el nivel de β -hCG libre tiene un pico durante las semanas 8-10 y después disminuye progresivamente a lo largo del embarazo. Por lo tanto, niveles elevados en la prueba bioquímica suponen mayor riesgo en cromosomopatías.

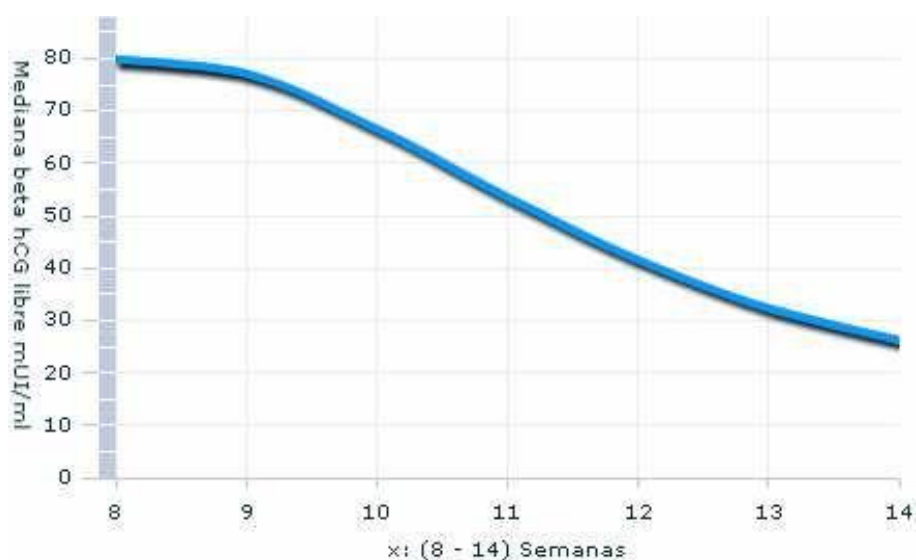


Figura 1. Evolución de las medianas de β -hCG durante el primer trimestre del embarazo (3).

Por otro lado, los niveles séricos de PAPP-A aumentan a lo largo del embarazo (**Figura 2**). Esto supone que niveles bajos en la prueba bioquímica significan mayor riesgo de anomalía cromosómica. Actualmente, se trata del marcador bioquímico de riesgo más sensible en el primer trimestre.

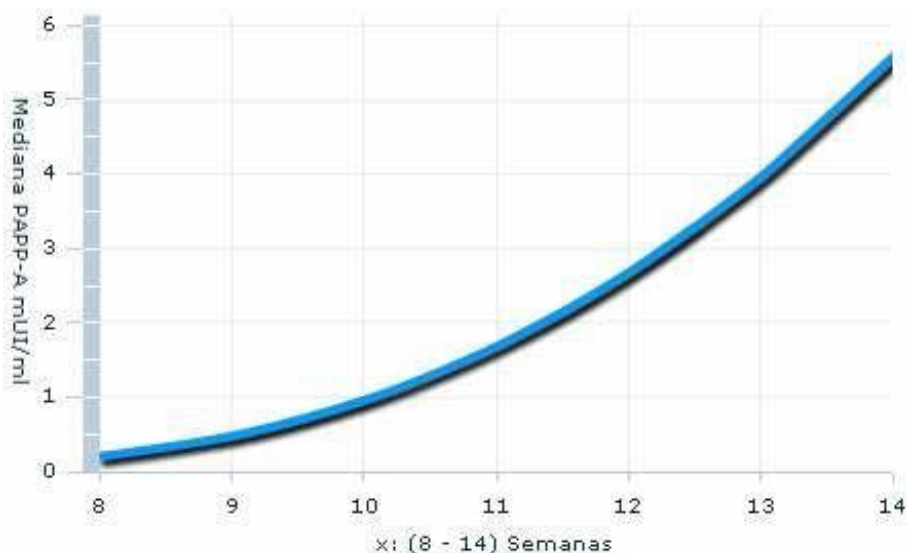


Figura 2: Evolución de las medianas de PAPP-A durante el primer trimestre del embarazo (3).

Cada nivel de de β -hCG libre y PAPP-A determina un cociente de probabilidad (LR) que se multiplicará por el riesgo *a priori* para calcular el nuevo riesgo de este cribado secuencial.

1.3.2. Marcadores ecográficos del cribado

La ecografía del primer trimestre del embarazo se ha convertido en un arma fundamental en la detección de anomalías fetales. La evolución que ha sufrido esta medida diagnóstica en los últimos años se debe, en parte, a la incorporación de la medida de la TN y a los avances tecnológicos. La importancia que está adquiriendo la ecografía del primer trimestre también es consecuencia de la propuesta realizada por Kypros Nicolaides (12) de invertir la pirámide de cuidados prenatales (**Figura 3**). Este nuevo paradigma apoya un seguimiento individualizado y específico de cada paciente, detectando posibles riesgos obstétricos y posibles anomalías fetales desde el comienzo del embarazo, en concreto, desde el primer trimestre. Esto supone una disminución

del seguimiento al final del embarazo para las pacientes de bajo riesgo, individualizándose el control en las pacientes con mayor riesgo en esta primera ecografía.

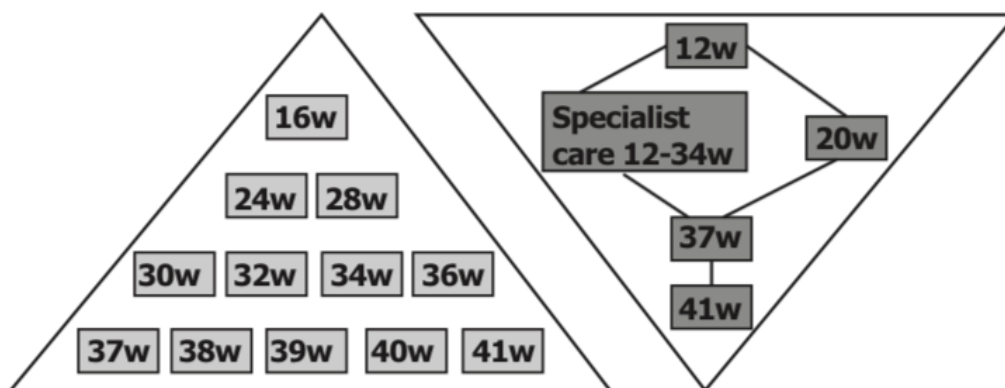


Figura 3. Inversión de la pirámide neonatal propuesta por Kypros Nicolaides (7). Se basa en un seguimiento más exhaustivo en aquellas mujeres con alto riesgo seleccionadas en la semana 12 (12w) de la gestación, mientras que en aquellas mujeres consideradas de bajo riesgo el seguimiento se reduce lo máximo posible hasta el final del embarazo (pirámide invertida). Sin embargo, en la pirámide de la izquierda, vemos como las revisiones en las gestantes aumentan progresivamente desde la semana 16 (16w).

La realización de la ecografía, ofrecida a toda mujer embarazada en nuestro entorno, se realizará según la fecha calculada a partir de la FUR entre 11 y 13⁺⁶ semanas. Una de las razones más importantes por las que se elige la semana 11 como la edad mínima es que, tras la realización del cribado, hay que disponer de todas las técnicas diagnósticas necesarias. La biopsia corial, sin embargo, no puede realizarse antes de la semana 11 de gestación puesto que se relaciona con anomalías en las extremidades como la amputación de miembros. La semana 11 se corresponde, además, con una Longitud Cráneo-Caudal (CRL) de 45mm, siendo este tamaño el mínimo necesario para medir la translucencia nucal.

1.3.2.1. Translucencia nucal

La TN es la apariencia ecográfica del acúmulo subcutáneo de líquido detrás del cuello fetal en el primer trimestre del embarazo. Se trata del marcador ecográfico por excelencia en el cribado de aneuploidías. Para obtener una medida fiable de la TN es

necesario un entrenamiento correcto y la estandarización de una técnica. Por ello, la Fetal Medicine Foundation ha establecido ciertos criterios de medición.

La combinación del riesgo *a priori* multiplicado por el cociente de probabilidad que proporciona la medición de la TN genera una tasa de detección de las trisomías 21,18 y 13 de 80%, 70% y 60% respectivamente (3).

Sin embargo, la TN está asociada, no solo a cromosopatías como el Síndrome de Down, sino a múltiples malformaciones fetales y síndromes genéticos en los que el cariotipo es normal. En concreto, se ha podido observar cómo las anomalías cardíacas aumentan exponencialmente con el grosor de la TN.

1.3.2.2. Otros marcadores ecográficos en cribado

La Fetal Medicine Foundation sugiere que la incorporación del hueso nasal, ductus venoso o regurgitación tricuspídea aumenta la tasa de detección hasta un 95%, reduciendo los falsos positivos a un 2,5%.

Es importante recalcar que, a pesar de que para el cribado combinado del primer trimestre debemos focalizarnos en los marcadores ecográficos mencionados previamente, se recomienda realizar una ecografía completa. Para ello, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) propone como objetivos en la exploración ecográfica del primer trimestre los siguientes (6):

1. Identificar el número de embriones.
2. En el caso de gestación múltiple, diagnóstico de cigosidad.
3. Identificación del latido cardíaco embrionario.
4. Estimación de la edad de gestación según la CRL.
5. Detección y medida de la TN.
6. Observación de la morfología embrionaria.
7. Identificar la existencia de patología uterina y de los anejos.

Como podemos observar, se incluye la observación morfológica embrionaria dentro de los objetivos, ya que facilita la detección de anomalías mayores. Sin embargo, siempre se completará el estudio anatómico ecográfico durante las semanas 20-21 (3).

1.3.3. Indicaciones de una técnica invasiva

Se ofrecerá la realización de una prueba de confirmación diagnóstica (amniocentesis, biopsia corial) cuando (3):

- La probabilidad de tener feto afecto con el cribado sea superior a 1/270 para cualquiera de los síndromes.
- TN mayor de 3,4 mm
- Recomendación del genetista
- Malformación detectada en ecografía completa del primer trimestre
- Si existiese otra razón para la realización de un diagnóstico invasivo, se le ofrecerá a la mujer/pareja y se programará la realización de una prueba invasiva (biopsia corial/amniocentesis)

1.4. DIAGNÓSTICO INVASIVO DE CROMOSOMOPATÍAS

Las técnicas invasivas permiten analizar el cariotipo fetal obteniendo muestras de diferente origen como el líquido amniótico y las vellosidades coriales. El principal inconveniente, común a todas ellas, es el carácter invasivo que poseen. Es importante realizar una correcta selección de las mujeres susceptibles, mediante el cribado del primer trimestre del embarazo.

1.4.1. Biopsia corial

La obtención de una muestra de ADN fetal a través de la vellosidad corial se puede realizar de forma transcervical o de forma transabdominal. Parece que no se han demostrado diferencias significativas de eficacia entre ambas técnicas (3).

Como se ha mencionado previamente, una de las razones para realizar la prueba ecográfica a partir de la 11+0 semana, es el riesgo de anomalías estructurales en las extremidades que supone realizar una biopsia corial antes.

Las complicaciones de la biopsia corial son muy similares a las de la amniocentesis, añadiendo casos como las metrorragias en un 6% de las embarazadas o infecciones ocasionales como la corioamionitis.

En cuanto al riesgo de pérdida fetal, según una revisión sistemática realizada para reevaluar la seguridad de las técnicas invasivas, la biopsia corial transcervical conlleva un riesgo significativamente mayor en comparación con la amniocentesis clásica (1). Este tema sigue estando en discusión, ya que algunos autores sugieren que ambas técnicas son igualmente seguras siempre y cuando estén realizadas por personal experimentado. Es decir, que los datos de pérdida fetal se estabilizarían y se igualarían en centros con mayor experiencia. Por este motivo, considerando que el grado de experiencia no siempre es el mismo, muchos autores siguen considerando que la biopsia corial tiene un riesgo del 3%, algo superior al de la amniocentesis.

1.4.2. Amniocentesis

La amniocentesis es una técnica que pretende obtener material genético fetal a través de la obtención de líquido amniótico. El abordaje se realiza por vía transabdominal.

Dentro de las amniocentesis tenemos dos tipos, la precoz y la clásica o del 2º trimestre. La amniocentesis precoz se realiza entre las semanas 11 y 14⁺⁶, mientras que la amniocentesis clásica se realiza desde la semana 15 en adelante.

Existen estudios que sugieren que las células obtenidas en el líquido amniótico extraído antes de la semana 15 y posterior a la semana 24, tienen un crecimiento y un rendimiento menos eficaz. Por otra parte, existen evidencias que demuestran la inseguridad de la amniocentesis precoz. La tasa de pérdidas fetales con esta técnica asciende a un 5,9-7,6%.

Por lo tanto, la amniocentesis no debe realizarse antes de las 15+0 semanas, ya que existe un riesgo aumentado de complicaciones respiratorias neonatales y fallo de cultivo. La semana más recomendable, sin embargo, es a partir de las 16 semanas de gestación.

Es muy importante, tanto en la amniocentesis como en la biopsia corial, verificar las serologías para el VIH, Hepatitis B y Hepatitis C. Existe cierto riesgo de transmisión vertical cuando la carga viral es detectable (8).

Al igual que toda técnica invasiva, la amniocentesis clásica o del segundo trimestre tiene ciertas complicaciones. Entre ellas se encuentran (8):

- Pérdida de líquido fetal
- Lesión directa e indirecta del feto: hemorragias, hoyuelos en la piel, lesiones oculares, aumento de pies equino-varos si se realiza antes de la semana 15
- Transmisión vertical de enfermedades virales infecciosas crónicas
- Pérdidas fetales cercanas al 1%

1.5. TÉCNICAS NO INVASIVAS EN EL CRIBADO COMBINADO

En los últimos años, los proyectos de investigación se han centrado de forma exhaustiva en conseguir un método no invasivo en el diagnóstico prenatal. De esta forma, se han desarrollado técnicas basadas en el estudio de células fetales circulantes en sangre materna.

Se conoce que 1 de cada 10^3 - 10^7 células nucleadas de la sangre materna son fetales. Sin embargo, teniendo en cuenta que se trata de una proporción sumamente baja, era preciso desarrollar técnicas que facilitasen la captación de estas células fetales en la sangre de la embarazada. Para ello, han surgido técnicas de detección en sangre materna como la secuenciación masiva paralela (MPSS), análisis secuencial cromosoma-selectivo (CSS) y el polimorfismo de nucleótido único (SNP). (Massively parallel shotgun sequencing (MPSS), chromosome-selective sequence analysis (CSS), single nucleotide polymorphism only-based analysis (SNP)).

Además, la muestra resulta inadecuada para el análisis citogenético tradicional por estar altamente contaminada con ADN materno, por lo que es necesaria la utilización de zonas de ADN cromosoma-específicas y la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) (11).

Tras la publicación de una revisión sistemática que englobaba todos los estudios realizados hasta el 2016, se concluyó que el cribado de trisomías en embarazos no gemelares con ADN de células libres fetales en sangre materna permite detectar más del 99% de los fetos con trisomía 21, el 98% de los fetos con trisomía 18 y el 99% de los fetos con trisomía 13. La tasa de falsos positivos combinada de las tres aneuploidías supone un 0,13% (9). La mayoría de los estudios revisados incluían mujeres de alto

riesgo y no todas ellas se encontraban en el mismo trimestre del embarazo. Sin embargo, se demostró que no existía una diferencia significativa entre la realización del análisis de ADN fetal a la población de rutina y a la población de alto riesgo y que tampoco había diferencias en función del trimestre de embarazo.

Aún así, a pesar de tratarse de una prueba no invasiva, tiene ciertos inconvenientes como la imposibilidad ocasional de obtener resultados. La causa principal de la falta de resultados es que la fracción fetal supone un porcentaje menor al 4%, pudiendo ser determinantes la obesidad materna y una masa placentaria pequeña (9). A pesar de ello, existen más causas por las cuales puede existir un fallo en la obtención de resultados como; fallos en la extracción de la muestra y en el transporte, incluyendo la obtención de un volumen inadecuado, la hemólisis y los retrasos en la llegada al laboratorio o fallos en la secuenciación o amplificación del ADN.

Es importante señalar que no se puede considerar la detección de ADN fetal en sangre materna como una prueba diagnóstica. Es necesario el análisis genético de una muestra obtenida mediante la realización de una técnica invasiva como la amniocentesis o la biopsia corial para confirmación(4).

Las implicaciones clínicas que pueden tener estos avances en la detección de anomalías genéticas parecen determinantes. La detección de ADN fetal en sangre materna es superior, en términos de tasa de detección y tasa de falsos positivos, a los métodos tradicionales como el cribado del primer trimestre. La implementación de esta técnica diagnóstica en el cribado de cromosomopatías puede llevarse a cabo ofreciéndola a toda la población embarazada o realizando un cribado de contingencia basado en los resultados del cribado del primer trimestre preferiblemente.

Esta prueba de contingencia estratificaría a la población en pacientes de muy alto riesgo y de riesgo intermedio. A las pacientes de muy alto riesgo, se les recomendaría una técnica invasiva (amniocentesis o biopsia corial) y a las pacientes de riesgo intermedio se les ofrecería la detección de ADN fetal en sangre materna. Un resultado positivo en el ADN fetal debería ser confirmado mediante un método invasivo. Sin embargo, un resultado negativo en el ADN fetal sugiere que hay muy bajo riesgo de que el feto padezca la aneuploidía estudiada y por lo tanto, se evitaría realizar una prueba invasiva (9).

El cribado de contingencia permitiría alcanzar niveles de detección muy altos y disminuiría las tasas de técnicas invasivas frente un coste excesivo si se ofreciese la prueba de ADN fetal como primera prueba barrera en el cribado.

1.6. INCONVENIENTES AL INTRODUCIR LAS TÉCNICAS NO INVASIVAS EN EL CRIBADO PRENATAL DE ANEUPLOIDÍAS

Por el momento, la detección del ADN fetal en sangre materna es costosa a pesar de su alta precisión en la detección de aneuploidías, en especial la del Síndrome de Down. Actualmente, los precios a los que se encuentra esta técnica en ámbitos de salud privada rondan los 550€, en nuestro entorno (4). Sin embargo, es de esperar que tras la implantación de estas técnicas no invasivas en la sanidad pública estos precios se reduzcan considerablemente a precios en torno a los 150-200€.

1.6.1. ADN fetal como primera prueba de cribado

Se podría considerar que la detección del ADN fetal en sangre materna como primera prueba de cribado es una herramienta efectiva, si analizamos los resultados desde una perspectiva social. Sin embargo, desde la perspectiva meramente económica y gubernamental la implantación de esta técnica no invasiva como método de cribado de primera línea no es una estrategia costo-efectiva. Supondría un aumento extremadamente alto del presupuesto sanitario invertido en la detección prenatal de aneuploidías.

Se ha demostrado que, empleando la detección de ADN fetal como primera prueba de cribado, se incrementarían las tasas de detección y disminuirían los casos de abortos secundarios a la práctica de técnicas invasivas. Sin embargo, el coste sería muy superior al empleado actualmente en el diagnóstico prenatal (10). Además, las técnicas de cribado actuales aportan beneficios de los que no se puede prescindir. Un ejemplo de ello es la ecografía, que permite detectar malformaciones en fetos con cariotipos normales. Por su lado, los niveles bioquímicos de proteínas como la PAPA-A, parecen estar teniendo gran utilidad en la identificación de embarazos con riesgo de eclampsia. El cribado del primer trimestre, aporta datos importantes en el seguimiento del embarazo.

1.6.2. ADN fetal como prueba contingente en casos de alto riesgo

En nuestro entorno, el empleo de técnicas invasivas es el único método diagnóstico disponible en la sanidad pública. Se realizan a toda mujer de alto riesgo, siendo la tasa de falsos positivos en la población de riesgo alta en comparación con los casos de aneuploidías finalmente detectados. Si se implantase la detección de ADN fetal en sangre materna como test de contingencia en mujeres seleccionadas de alto riesgo, se podrían evitar un número considerable de prácticas invasivas. Esto conllevaría, una disminución del gasto sanitario invertido en la realización de amniocentesis y biopsias coriales y una disminución de pérdidas fetales debidas a las mismas.

Sin embargo, uno de los motivos por los que no se están empleando en la sanidad pública técnicas no invasivas como la detección del ADN fetal en sangre materna es que se desconoce el intervalo de riesgos en los que resultaría rentable.

Como hemos podido comprobar, en los últimos 50 años se ha avanzado rápidamente en la detección de anomalías cromosómicas. El cribado del primer trimestre ha ido evolucionando y aumentando las tasas de detección progresivamente. Sin embargo, los falsos positivos en la población de riesgo suponen la realización de técnicas invasivas innecesarias a un gran número de mujeres. Esta gran desventaja podría ser resuelta si se implantase en la clínica la detección de ADN fetal en sangre materna, una técnica no invasiva que supondría un avance más en el diagnóstico prenatal.

2. OBJETIVOS

- Analizar las características de las embarazadas y del cribado de aneuploidías en una cohorte de gestantes estudiadas en los últimos 3 años en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Basurto, Bilbao.
- Evaluar el riesgo obtenido en el cribado combinado del primer trimestre en aquellas gestantes a las que se realizó una técnica invasiva (amniocentesis y biopsia corial) y su relación con los resultados citogenéticos obtenidos tras la prueba.
- Análisis económico que supondría la implantación en la clínica de técnicas no invasivas como el ADN fetal en sangre materna.
- Intentar redefinir el riesgo a partir del cuál es conveniente la realización de una amniocentesis, teniendo en cuenta la existencia de nuevas técnicas diagnósticas no invasivas como la detección de ADN fetal en sangre materna.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO

Entre el 01/01/2016 y el 31/12/2018, se han realizado aproximadamente 6955 cribados combinados del primer trimestre del embarazo en el territorio correspondiente al Hospital Universitario de Basurto. Por lo tanto, se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo en el que se incluyeron 170 gestantes a las que se les realizó una técnica invasiva (amniocentesis o biopsia corial) tras un resultado del cribado combinado del primer trimestre positivo. La población estudiada corresponde a una cohorte de pacientes seleccionada para el periodo 2016-2018 en el Hospital Universitario de Basurto. Todas las gestantes estudiadas pertenecen al grupo de alto riesgo y se encontraban en el primer trimestre del embarazo cuando se realizó el cribado. Por su parte, el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) aprobó el estudio como podemos ver en el **Anexo 1**.

Se han seleccionado las gestantes a partir de una base de datos EXCEL realizada por el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Basurto, en la que se clasificaban 296 técnicas invasivas realizadas en los últimos tres años y las indicaciones por las cuales se realizaron. No todas las indicaciones eran las de un cribado del primer trimestre positivo.

A partir de ella, se seleccionaron las 170 gestantes que fueron susceptibles a estudio invasivo al obtener en el cribado del primer trimestre un riesgo superior o igual a 1/270. Tras haber seleccionado a la población de estudio, se realizó una base de datos EXCEL en la que se incluía los siguientes parámetros:

- Edad materna en la fecha de prevista de parto
- Hábito tabáquico
- Diabetes
- Etnia
- Niveles de PAPP-A
- Niveles de β -hCG
- Medida de Translucencia Nucal (TN)
- Riesgo obtenido para la trisomía 21

- Riesgo obtenido para las trisomías 13/18
- Técnica invasiva realizada: Amniocentesis o biopsia corial
- Resultado citogenético obtenido
- Complicaciones tras la técnica invasiva
- Resultado postnatal de todas aquellas gestantes que dieron a luz hasta el 31/12/2018

Estos parámetros se obtuvieron mediante la utilización del software para el cribado de aneuploidías SsdwLab (versión 6.1.1), en el que se habían integrado previamente los valores de la edad materna, los marcadores bioquímicos y la TN para cada gestante. El programa realiza un cálculo de riesgo específico de cada paciente, que también fue recogido en la base de datos.

El análisis económico se realizó a partir de las tarifas proporcionadas por Osakidetza en el año 2015. En cuanto a la técnica del ADN fetal, se tuvo en cuenta el coste actual de la sanidad privada que se encuentra en torno a los 550€. Por otro lado, se asumió una reducción del coste en la sanidad pública hasta unos valores de 150€ propuestos previamente mediante un informe de evaluación de Tecnologías Sanitarias amparado por el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA).

Tabla 2. Tarifas utilizadas en el análisis económico del estudio.

<i>Parámetro</i>		<i>Valor</i>		<i>Fuente</i>
Amniocentesis	Control ecográfico	338€	789€	Tarifas Osakidetza 2015 ^a
	Cariotipo	451€		
Cariotipo biopsia corial		840€		Tarifas Osakidetza 2015 ^a
ADN fetal precio base		550€		OSTEBA ^b
ADN fetal precio reducido		150€		OSTEBA ^b

^a Libro de tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para el año 2015 (4).

^b Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA (4).

3.2. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA Y DOCUMENTACIÓN MÉDICA

Las búsquedas bibliográficas que se llevaron a cabo en PubMed fueron realizadas con los términos ‘non invasive prenatal’, ‘cell free DNA prenatal’ en combinación con ‘testing’ and ‘costs’. La búsqueda fue limitada a publicaciones en inglés y a los últimos

10 años. Se seleccionaron únicamente 3 artículos que analizaban la implicación del ADN fetal en sangre materna en la práctica clínica, tanto en términos de efectividad como de eficiencia.

Por otro lado, para conocer el estado actual de esta técnica no invasiva en el País Vasco, se seleccionó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias publicado en la Red Bibliotekak del Gobierno Vasco en el 2016 que analizaba la utilidad del ADN fetal en sangre materna en el cribado del primer trimestre clásico.

Previo a este estudio, se realizó una revisión bibliográfica con intención de conocer con más exactitud el cribado del primer trimestre del embarazo en la actualidad. Se tuvieron en cuenta tanto guías de práctica clínica especializada de Osakidetza, como artículos obtenidos en las plataformas “PubMed”, “Cochrane Library”, “The Fetal Medicine Foundation”, “Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)” y “Organización Mundial de la Salud (OMS).

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS GESTANTES

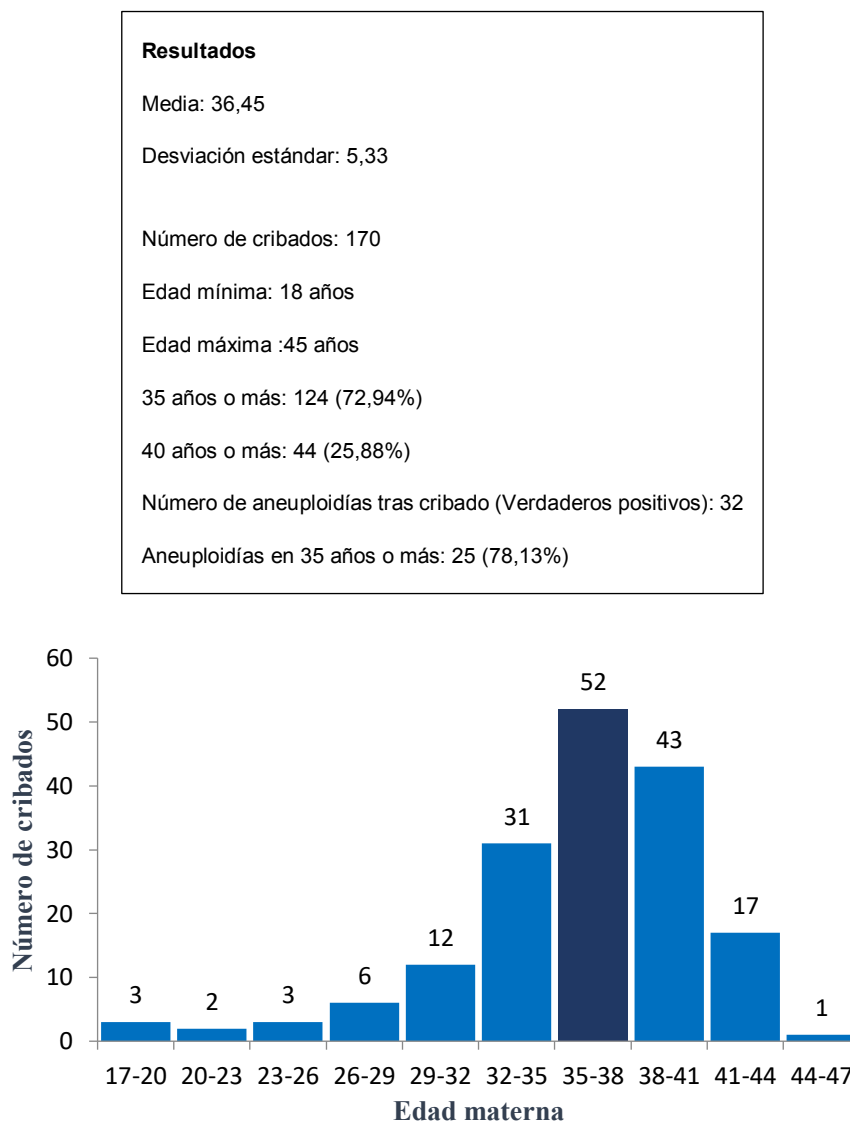


Figura 4. Distribución de los cribados combinados positivos del primer trimestre por edades maternas. El número de clases considerados para la realización de este histograma se llevó a cabo por el método de Sturges. Dentro de los intervalos de edades se engloban aquellas pacientes que se encuentran dentro del límite superior de cada intervalo y no las que se encuentran en el límite inferior.

Como observamos en la **Figura 4** la edad materna media fue de 36 años con una desviación estándar de 5 años. El rango de edad se encontraba entre los 18 años como valor mínimo y 45 años como valor máximo. Sin embargo, el 73% de las pacientes

tenían 35 años o más. Prácticamente, la mitad de la población estudiada para este trabajo se encontraba en el rango de mayor o igual a 35 años y menor de 40 años (**Figura 5**). Sin embargo, el porcentaje de pacientes con aneuploidías como la trisomía 21, 13 y 18 en pacientes de 35 años o más fue del 78% (**Figura 6**).

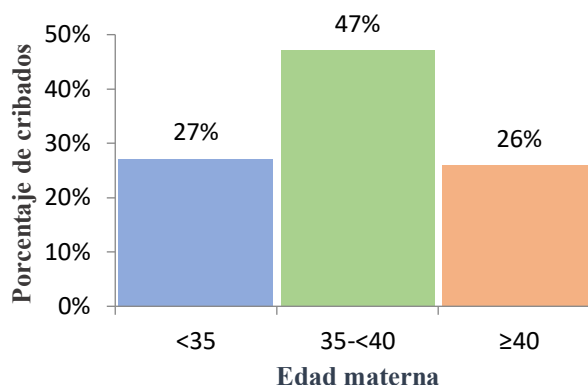


Figura 5. Porcentajes de cribados combinados positivos del primer trimestre por edades maternas. El 75% de la población de estudio tenía 35 años o más.

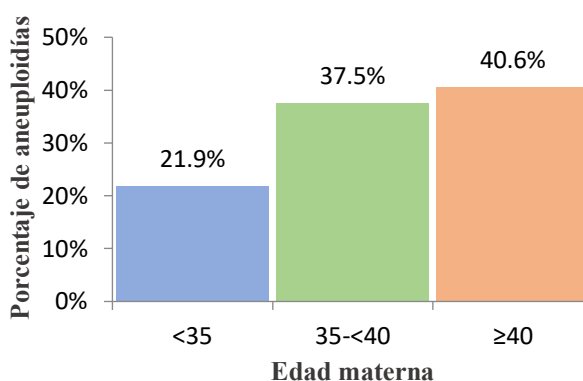


Figura 6. Porcentajes de los verdaderos positivos (Trisomías 21,13 y 18) en función de la edad materna. Los 32 verdaderos positivos se distribuyeron en 7 casos en < 35, 12 casos entre los 35 y los 40 años y 13 casos en 40 años o más. Estos datos corresponden con los porcentajes representados en la gráfica.

Es importante añadir que hubo dos casos de síndrome de Patau (trisomía 13) detectados gracias a un cribado de riesgo positivo para trisomía 21. Es decir, el riesgo para las aneuploidías 13/18 fue negativo y la amniocentesis se realizó debido a un alto riesgo de síndrome de Down. Estos dos casos se considerarían falsos positivos para trisomía 21 y falsos negativos para trisomía 13.

En algunas ocasiones, se detectan indirectamente otras cromosopatías cuando el cribado es de riesgo y se realiza la técnica invasiva. Estos casos también son considerados falsos positivos, puesto que no detectan las aneuploidías deseadas, aunque indirectamente tengan efectos positivos. Por ejemplo, en los últimos 3 años, se detectaron 2 casos de síndrome de Turner (45X0) y un caso de triploidía gracias a un cribado positivo tanto para trisomía 21, como para trisomía 13/18. En una de las ocasiones, se obtuvo como resultado una translocación equilibrada completa al obtener en el cribado un riesgo positivo para síndrome de Down. En total, el cribado de aneuploidías permitió detectar 38 alteraciones cromosómicas. Sin embargo, en el estudio solamente se tendrán en cuenta los 32 verdaderos positivos ya que, no existen evidencias de que estas aneuploidías detectadas indirectamente no sean debidas al azar.

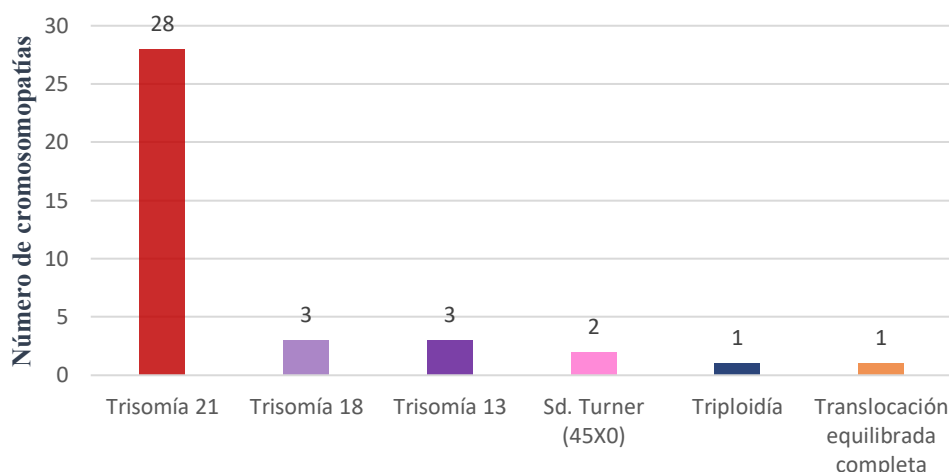


Figura 7. Número de aneuploidías detectadas tras la realización de una técnica invasiva por un cribado de riesgo positivo. Los Sd. Turner, la triploidía y la translocación equilibrada completa fueron considerados falsos positivos tanto en el programa de cribado de Osakidetza como en este estudio en concreto. Además, dos de los tres casos de trisomía 13, fueron falsos negativos en el cribado al ser positivos únicamente para trisomía 21 y no para 13/18.

Por otro lado, otros factores modificadores además de la edad, que pueden dar lugar a falsos positivos y que son incluidos en el programa del cribado combinado del primer trimestre son el hábito tabáquico, la diabetes mellitus y la etnia. Todos ellos se encuentran representados en la **Figura 8**.

Un 21% de las mujeres gestantes que dieron un riesgo positivo en el cribado del primer trimestre fumaban. Sin embargo, únicamente un 11% de las fumadoras (2% del total de gestantes), tuvieron un resultado positivo para cromosomopatías.

En los últimos 3 años, únicamente se ha registrado una mujer con diabetes mellitus de los 170 cribados de riesgo analizados. Corresponde con el 0,59% de la muestra analizada. Así mismo, 152 gestantes fueron de etnia caucásica, 7 afroamericanas y 3 asiáticas, obteniéndose unos porcentajes respecto a la totalidad de la muestra de 89,41%, 4,12% y 1,76% respectivamente.

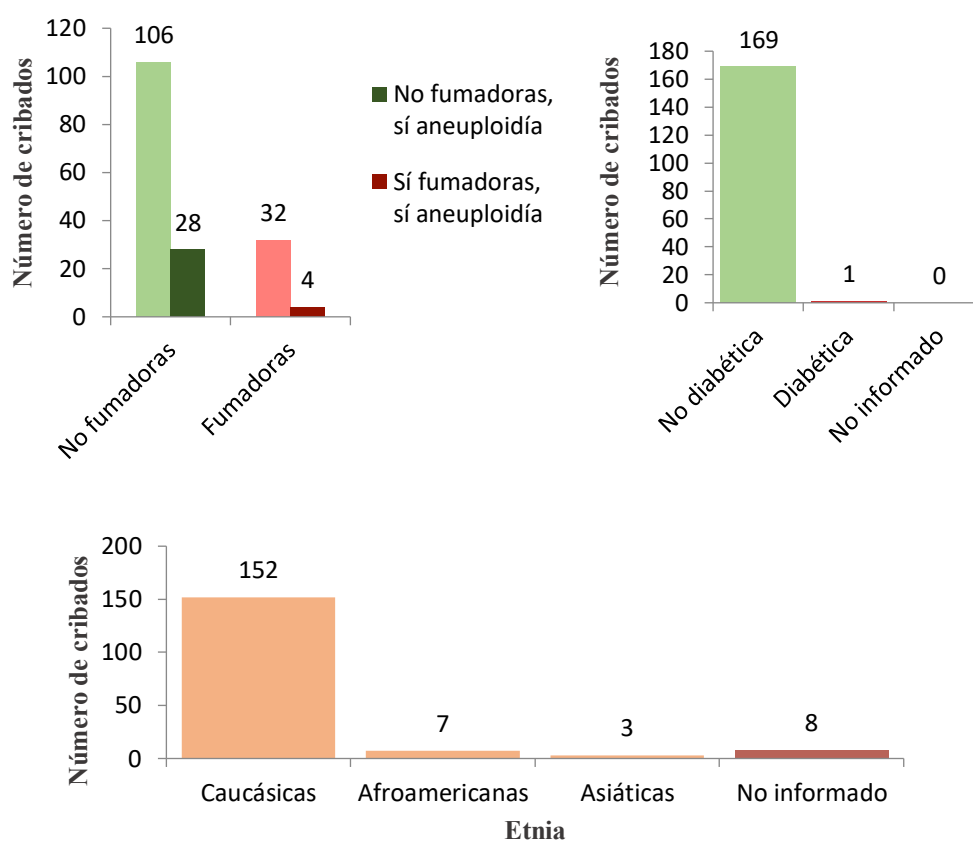


Figura 8. Distribución del número de cribados por factores modificadores (hábito tabáquico, diabetes y etnia). Los números obtenidos corresponden con el número de gestantes de cribado positivo con el factor modificador. En el caso del hábito tabáquico, se añade el número de resultados citogenéticos positivos en mujeres fumadoras y mujeres no fumadoras.

4.2. COMPLICACIONES DE LA AMNIOCENTESIS Y LA BIOPSIA CORIAL

Las complicaciones que se detectaron en los tres últimos años aparecen representadas en la **Tabla 3**. Dentro de las complicaciones que ocurren durante la realización de la amniocentesis o la biopsia corial, encontramos el sangrado placentario o sangrado intraamniótico. Este tipo de complicaciones se dieron en 3 mujeres de las cuales ninguna tenía un feto con aneuploidía.

En cuanto a las pérdidas fetales encontramos 2 casos de biopsia corial que se relacionaron directamente con la pérdida de líquido amniótico tras la técnica invasiva. Los 2 casos tenían un feto con resultados citogenéticos normales, sin ninguna aneuploidía.

Tabla 3. Complicaciones debidas a la realización de una técnica invasiva. Más de la mitad de las complicaciones fueron por amniocentesis. Sin embargo, la complicación más grave (pérdida fetal) fue en biopsias coriales.

<i>Complicación</i>	<i>Resultado citogenético</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Técnica invasiva</i>
Sangrado placentario	Normal	1	Amniocentesis
Sangrado intraamniótico	Normal	2	Amniocentesis
Pérdida fetal	Normal	2	Biopsia corial

4.3. TRISOMÍA 21

4.3.1. Análisis de la relación riesgo/resultado citogenético en las gestantes con cribado positivo para Síndrome de Down.

En cuanto a la relación del riesgo del cribado y el resultado final tras la realización de la técnica invasiva correspondiente, se obtienen los siguientes resultados. Para una población de 168 casos positivos para trisomía 21 en el cribado del primer trimestre, se realizan 140 técnicas invasivas con resultado negativo y 28 con resultado positivo. Es decir, un 83% de las amniocentesis y biopsias coriales resultan ser negativas para la trisomía 21, mientras que el 17% restante corresponde a los casos con Síndrome de Down.

Resultados	
Número de cribados positivos para trisomía 21:	168
Número de falsos positivos:	140 (83,33%)
Número de verdaderos positivos (trisomías 21):	28 (16,67%)
Riesgo mínimo:	1/5
Riesgo máximo:	1/270
Riesgo 1/20:	
- verdaderos positivos	22
- falsos positivos	19
Riesgo 1/120:	
- verdaderos positivos	26
- falsos positivos	72
Riesgo 1/184:	
- verdaderos positivos	28
- falsos positivos	102

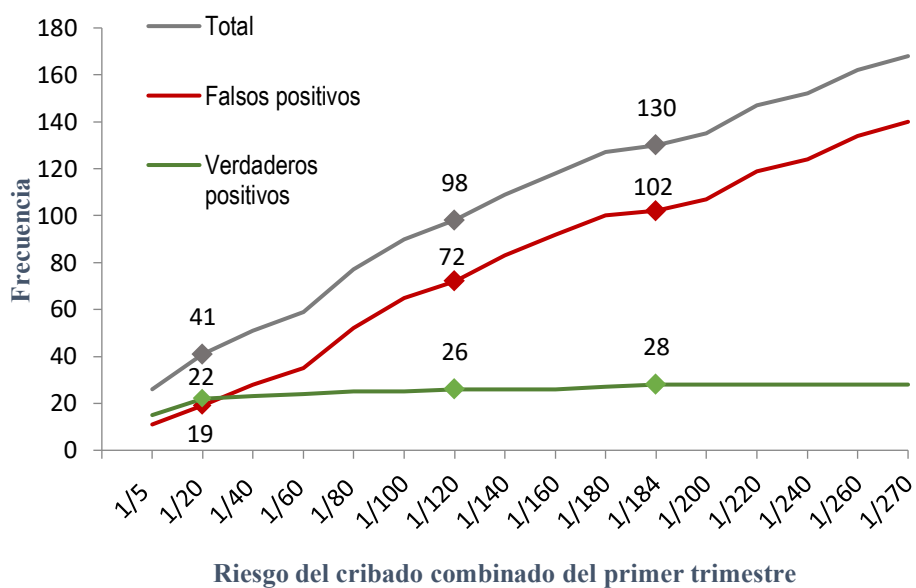


Figura 9. Distribución de los falsos positivos y los verdaderos positivos a medida que disminuye el riesgo del cribado. Los marcadores al nivel de 1/20, 1/120 y 1/184 señalan el número de cribados totales obtenidos con un riesgo igual o mayor (gris), el número de estos cribados que fueron falsos positivos y a los que se le realizó una técnica invasiva innecesaria(rojo) y el número de cribados que sí fueron positivos finalmente para la cromosomopatía(verde).

En función de los resultados, podemos seleccionar 3 puntos de corte hipotéticos; $1/20$, $1/120$ y $1/184$. El primero de ellos es un riesgo $\geq 1/20$ puesto que sería el punto de corte donde más se optimizaría la sensibilidad y la especificidad del cribado en la población de estudio. Como segunda alternativa, tendríamos el valor $\geq 1/120$. Mediante este punto de corte, conseguiríamos una detección del 93% de las aneuploidías en la población de alto riesgo, teniendo en cuenta que el 7% de Síndromes de Down que tienen un riesgo entre $1/120$ y $1/270$, se detectarían mediante el ADN fetal en sangre materna. La tercera alternativa que valoraremos es un riesgo $\geq 1/184$. Valores menores a este número no han sido finalmente trisomías 21 en los últimos 3 años. Es decir, este punto de corte es el mínimo riesgo a partir del cuál se obtuvo un resultado positivo en la amniocentesis y biopsia corial.

En la gráfica podemos observar como el número de falsos positivos aumenta a medida que el riesgo del cribado es menor. Sin embargo, en el caso de los verdaderos positivos existe un pequeño ascenso en torno a los riesgos más altos para mantenerse prácticamente constante a medida que el riesgo disminuye (**Figura 9**).

Gracias al análisis ROC o análisis de la curva ROC se pudo especificar el punto de corte a partir del cuál se optimizaría la realización de una técnica invasiva como la amniocentesis y la biopsia corial. Este punto de corte fue, como hemos comentado con anterioridad, de $1/20$ siendo el área bajo la curva de 0,8554 y estadísticamente significativo. Teniendo en cuenta que el valor 0,5 califica a la prueba diagnóstica sin capacidad discriminativa y el valor 1 como excelente, el área representaría una prueba diagnóstica buena para el punto de corte en cuestión.

ROC	Area	Error	Confidence Limits
Model	0.8554	0.0396	(0.7777 - 0.9330)

Con el punto de corte establecido en $1/20$ la sensibilidad del cribado en nuestra población de riesgo sería del 79%, es decir, se detectarían únicamente 22 de las 28 trisomías 21. Sin embargo, a todas aquellas gestantes con un riesgo $\geq 1/270$, pero menor de $1/20$, se les realizaría un ADN fetal en sangre materna. De esta forma, los 6 casos de Síndrome de Down que faltarían por diagnosticar, serían detectados por una prueba de detección de ADN y confirmados mediante una técnica invasiva. Además,

la especificidad sería del 86%, pudiendo discriminar 121 gestantes con fetos sanos a los que no se tendría que practicar la amniocentesis o la biopsia.

En el caso de que disminuyésemos el punto de corte a un lugar en el que el riesgo sea menor, la especificidad del cribado disminuiría y, por lo tanto, aumentaría el número de técnicas diagnósticas invasivas con resultado negativo. Sin embargo, como vemos en la **Figura 10**, esto conllevaría una mayor sensibilidad y, por lo tanto, una mayor detección de anomalías cromosómicas.

Para el punto de corte de 1/120 obtendríamos distintos resultados en nuestra población de riesgo. Por un lado, la sensibilidad aumentaría (93%), ya que detectaríamos 26 de los 28 casos con síndrome de Down del estudio. Sin embargo, la especificidad se vería disminuida a un 49% y se podría discriminar a 68 mujeres con fetos sin cromosomopatías antes de realizarles una técnica invasiva.

Por último, si seleccionásemos el punto de riesgo de 1/184 obtendríamos una sensibilidad del 100%. Es decir, para este punto de corte, la totalidad de casos con síndrome de Down en la población de alto riesgo, serían detectados en un primer momento. Sin embargo, como cabe esperar, la especificidad descendería hasta un 27% discriminando únicamente a 38 gestantes sin feto afecto.

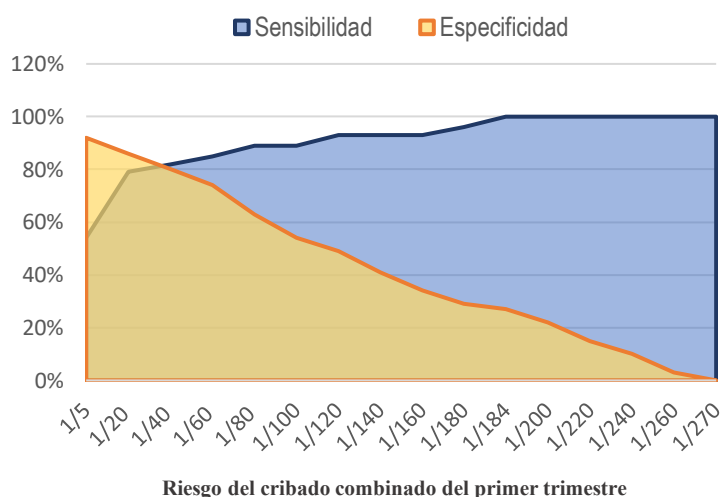


Figura 10. Sensibilidad y la especificidad en la población de riesgo a medida que el riesgo del cribado disminuye. La especificidad es máxima y la sensibilidad mínima cuanto mayor es el riesgo. La sensibilidad es máxima (100%) a partir de 1/184.

Los valores predictivos son especialmente importantes en una prueba de cribado y dependen directamente de la especificidad y de sensibilidad de la prueba. En nuestra muestra podemos calcular el Valor Predictivo Positivo (VPP) del cribado del primer trimestre en la población general (**Ecuación 1**). Es decir, podemos conocer la probabilidad que tiene una gestante de tener un feto con Síndrome de Down tras un cribado combinado con un riesgo mayor o igual a 1/270. Así, la probabilidad de tener un feto con trisomía 21 tras haber obtenido un riesgo positivo en el cribado del primer trimestre es del 16,67%.

Resultados

Número de cribados positivos para trisomía 21: 168

Número de falsos positivos (FP): 140

Número de verdaderos positivos (VP): 28

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \times 100 = \frac{28}{28 + 140} \times 100 = 16,67\%. \quad (1)$$

Los valores predictivos se verían modificados si se cambiase el punto de corte a partir del cuál se realiza una técnica invasiva. La probabilidad de obtener un resultado de trisomía 21 tras un cribado del primer trimestre positivo será mayor cuanto mayor es el riesgo (**Figura 11**).

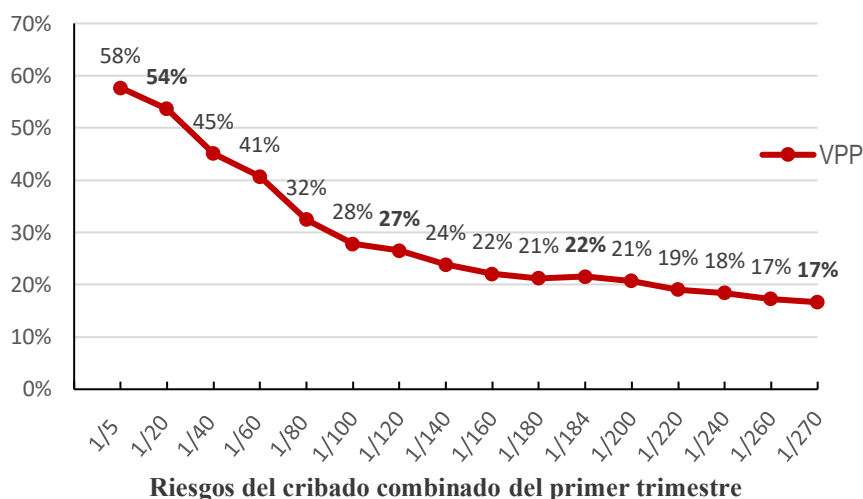


Figura 11. Valores predictivos en función del riesgo del cribado. Los VPP para los puntos de corte hipotéticos de 1/20, 1/120 y 1/184 corresponden a 54, 27 y 22% respectivamente. Vemos que cuanto mayor es el riesgo del cribado, mayor es la probabilidad de obtener un resultado citogenético positivo tras un cribado del primer trimestre de alto riesgo.

4.3.2. Análisis económico con la implantación del ADN fetal

En cuanto al análisis económico que supondría la implantación clínica del ADN fetal en sangre materna como método de contingencia en el cribado del primer trimestre, se obtienen los siguientes resultados. En línea general, utilizar una técnica no invasiva como test de contingencia a la hora de realizar o no una amniocentesis o biopsia corial, supone un ahorro económico. Los valores que se tuvieron en cuenta fueron los aportados en la **Tabla 2** y se realizaron los mismos cálculos para un coste de ADN fetal de 550€ y de 150€.

Tabla 4. Resultados obtenidos en los diferentes puntos de corte propuestos para la realización de una técnica invasiva. Se incluyen el número de técnicas invasivas que se hubiesen evitado, el valor predictivo positivo, el número de detecciones de cromosopatías mediante técnica invasiva y mediante técnica no invasiva. Además, se tiene en cuenta el ahorro y el coste que hubiese supuesto cada punto de corte en concreto, tanto para un precio base de 550€ como para un precio reducido de 150€.

Corte	TI ^a evitadas	VPP (%)	Detección TI	Detección TNI ^b	TNI 550€		TNI 150€	
					Ahorro	Coste	Ahorro	Coste
≥ 1/20	121	53,66	22	6	28.116€	107.903€	78.917€	57.103€
≥ 1/120	68	26,53	26	2	16.556€	119.464€	44.556€	91.464€
≥ 1/184	38	21,54	28 (100%)	0	9.867€	126.153€	25.067€	110.953€

^a Técnica invasiva (TI): Técnicas invasivas evitadas y número de detecciones de cromosopatías mediante una técnica invasiva. ^b Técnica no invasiva (TNI): Número de detecciones de aneuploidías mediante una técnica no invasiva, en concreto mediante el ADN fetal en sangre materna.

4.3.2.1. Precio base del ADN fetal de 550€

En concreto, si se realizasen las técnicas invasivas a partir de un riesgo $\geq 1/184$, las mujeres a las que se les hubiese practicado una amniocentesis o biopsia corial hubiesen sido 130, en lugar de 168. Además, dado que el ADN fetal en sangre materna hubiese resultado negativo en las 38 mujeres con riesgos entre 1/184 y 1/270, no hubiese sido necesario realizar ninguna técnica invasiva más. Esto supone un coste total de

126.153€ y un ahorro de 9.867€ (7,25%) respecto al coste total empleado en los tres últimos años en técnicas invasivas (136.020€).

Si el punto de corte se estableciese en $\geq 1/120$, se hubiesen practicado 100 técnicas invasivas y se hubiesen realizado 70 pruebas de detección de ADN fetal. El coste ascendería a 119.464€ y el ahorro sería de un 12,17% (16.556€).

En el caso de que el riesgo se estableciese $1/20$, las técnicas invasivas serían 47 mientras que las no invasivas (ADN fetal) serían 127. El coste total ascendería a 107.903€ y el ahorro sería el máximo (28.116€); un 20,67% respecto al total empleado en técnicas invasivas tras un cribado de riesgo positivo en los últimos 3 años.

Encontramos los datos descritos en forma de porcentajes en la **Figura 12**. Se representan las proporciones de dinero utilizadas en cada técnica diagnóstica y el ahorro a medida que cambia el punto de riesgo.

Además, como podemos observar en la **Figura 13**, si empleásemos el ADN fetal a toda gestante con un riesgo mayor o igual a $1/270$, como prueba previa a la utilización de una técnica invasiva, ahorraríamos un 15% (20.950€) del dinero invertido en la realización de técnicas invasivas. Utilizaríamos el 68% (92.400€) del dinero en la realización de las 168 pruebas de ADN fetal y el 17% (22.669,92€) en la realización de técnicas invasivas como la amniocentesis y la biopsia corial.

Resultados

Coste amniocentesis: 789€

- Control ecográfico: 338€
- Cariotipo: 451€

Coste cariotipo biopsia corial: 840€

Coste medio por persona de técnicas invasivas:
809,64€

- 100 amniocentesis
- 68 biopsias coriales

Coste total invertido en técnicas invasivas: 136020€
(100%)

Coste de ADN fetal en sangre materna: 550€

Ejemplos:

Punto de corte $1/184$: 126153€

- 130 técnicas invasivas
- 38 ADN fetal
- 0 técnicas invasivas tras ADN fetal

Punto de corte $1/120$: 119464€

- 98 técnicas invasivas
- 70 ADN fetal
- 2 técnicas invasivas tras ADN fetal

Punto de corte $1/20$: 107903€

- 41 técnicas invasivas
- 127 ADN fetal
- 6 técnicas invasivas tras ADN fetal

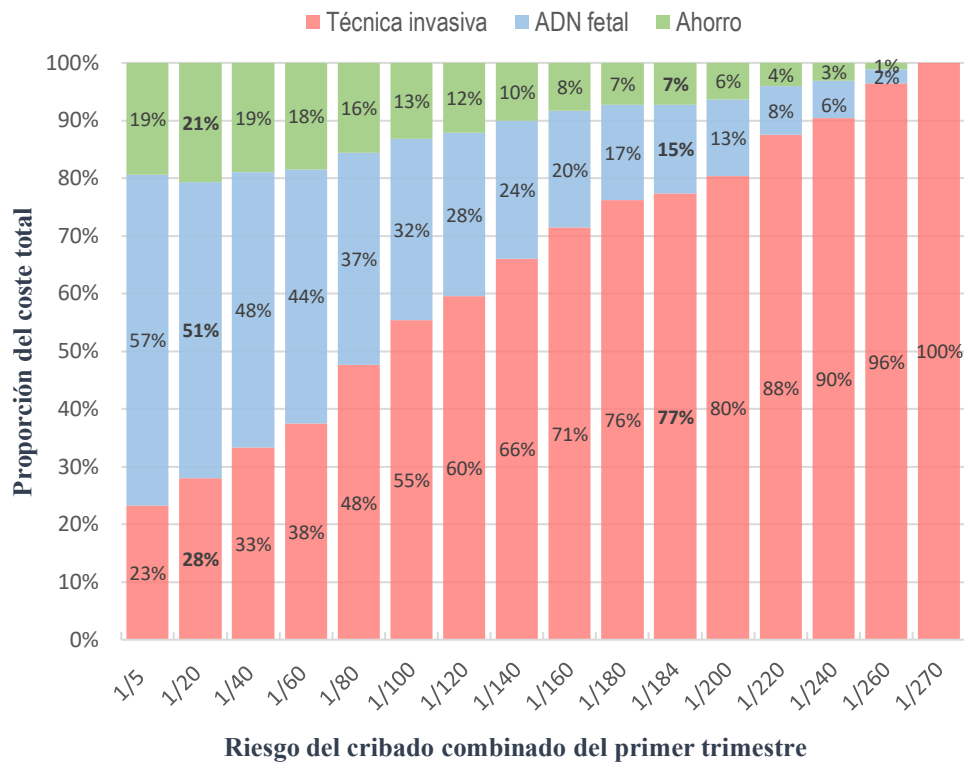


Figura 12. Proporciones respecto al coste total invertido en técnicas invasivas en los últimos 3 años. Se muestran los porcentajes que se hubiesen utilizado en técnicas no invasivas (azul) y técnicas invasivas (rojo), así como los porcentajes de dinero que se hubiesen ahorrado (verde) respecto al total invertido en los últimos 3 años para un precio base del ADN fetal de 550€.

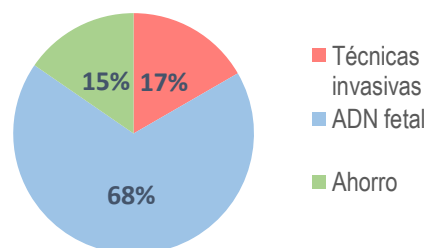


Figura 13. Distribución por porcentajes si el ADN fetal se utilizase como medida de contingencia en toda gestante con un cribado del primer trimestre positivo con un precio base de 550€. En azul encontraríamos el porcentaje de dinero que se utilizaría en técnicas no invasivas y en rojo el porcentaje del dinero que se utilizaría en técnicas invasivas. El color verde representa el porcentaje de dinero que se hubiese ahorrado respecto al total utilizado en técnicas invasivas en los últimos 3 años.

4.3.2.2. Precio reducido del ADN fetal a 150€

En el caso de que el precio del ADN fuese menor, los resultados mostrarían un mayor ahorro en comparación con la opción más cara. Además, encontraríamos un cambio mucho más significativo en el caso de utilizar el ADN fetal como prueba de contingencia en toda la población de riesgo.

Como podemos ver en la **Figura 14**, si el punto de corte para realizar una técnica invasiva se estableciese en $\geq 1/184$, el coste total ascendería a 110.953€, suponiendo un ahorro del 18% (25.066€). Si el punto de corte se estableciese en $\geq 1/120$, el coste sería de 91.464€ y se ahorrarían unos 44.556€ (33%). Por último, si se utilizase un riesgo $\geq 1/20$ para la realización de una técnica invasiva, se utilizarían en el diagnóstico de confirmación del síndrome de Down 57.103€, un 58% (78.916€) menos que con el método actual.

En los últimos 3 años se han detectado 168 mujeres con un riesgo superior o igual a $1/270$. Si todas estas mujeres se hubiesen realizado un ADN fetal previo a la técnica invasiva hubiesen sido posibles las 28 detecciones del síndrome de Down encontradas en esta población de riesgo. Al tratarse de una medida de contingencia y no de una prueba diagnóstica se hubiese precisado una confirmación con una técnica invasiva en estas 28 mujeres únicamente. De esta forma, si utilizásemos el ADN fetal a un precio de 150€ sobre toda la población de alto riesgo, podríamos ahorrar unos 88.150€ (65%) (**Figura 15**).

Resultados

Coste amniocentesis: 789€

- Control ecográfico: 338€
- Cariotipo: 451€

Coste cariotipo biopsia corial: 840€

Coste medio por persona de técnicas invasivas:
809,64€

- 100 amniocentesis
- 68 biopsias coriales

Coste total invertido en técnicas invasivas: 136020€
(100%)

Coste de ADN fetal en sangre materna: 150€

Ejemplos:

Punto de corte $1/184$: 110953€

- 130 técnicas invasivas
- 38 ADN fetal
- 0 técnicas invasivas tras ADN fetal

Punto de corte $1/120$: 91464€

- 98 técnicas invasivas
- 70 ADN fetal
- 2 técnicas invasivas tras ADN fetal

Punto de corte $1/20$: 57103€

- 41 técnicas invasivas
- 127 ADN fetal
- 6 técnicas invasivas tras ADN fetal

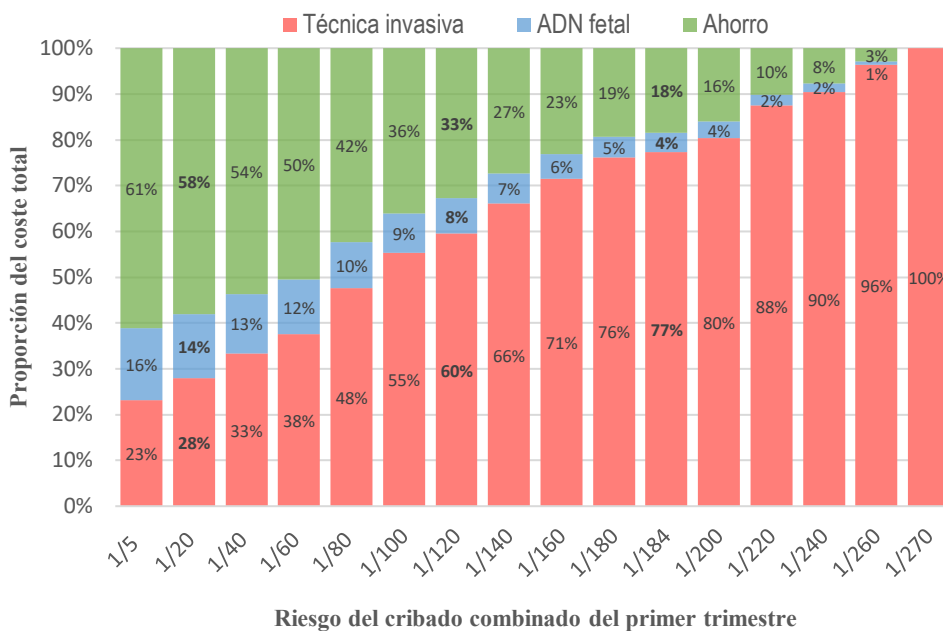


Figura 14. Proporciones respecto al coste total invertido en técnicas invasivas en los últimos 3 años. Se muestran los porcentajes que se hubiesen utilizado en técnicas invasivas (rojo), en técnicas no invasivas (azul) y el porcentaje de dinero que se hubiese ahorrado (verde) respecto al total invertido en los últimos 3 años si el coste del ADN fetal fuese de 150€.

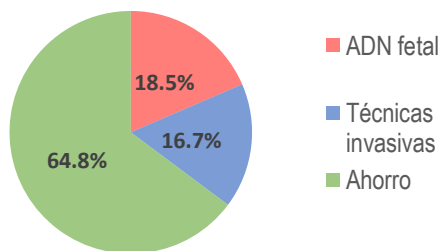


Figura 15. Distribución por porcentajes si el ADN fetal se utilizase como medida de contingencia en toda gestante con un cribado del primer trimestre positivo con un precio base de 150€. En azul encontraríamos el porcentaje de dinero que se utilizaría en técnicas no invasivas y en rojo el porcentaje del dinero que se utilizaría en técnicas invasivas. El color verde representa el porcentaje de dinero que se hubiese ahorrado respecto al total utilizado en técnicas invasivas en los últimos 3 años.

4.4. TRISOMÍA 13/18

No se estudian los efectos económicos ni se analiza el punto de corte ideal a partir del cuál resulta rentable la utilización de técnicas invasivas. La mayor tasa de falsos positivos y de técnicas invasivas innecesarias se encuentra en los casos positivos para trisomía 21, por lo que se va a obtener una mayor rentabilidad si se analiza el punto de corte ideal en esta población en concreto.

Solamente 20 gestantes de las 170 estudiadas, obtuvieron riesgos positivos para trisomía 13 y 18. Sin embargo, 4 de ellas fueron verdaderos positivos para trisomía 13 y 18. Aún así, 11 de esas 20 presentaban algún tipo de alteración genética diagnosticada tras la amniocentesis o biopsia corial (**Figura 16**). Los 4 casos de Síndromes de Down mostrados en la figura, fueron verdaderos positivos para trisomía 21 y falsos positivos para trisomías 13/18.

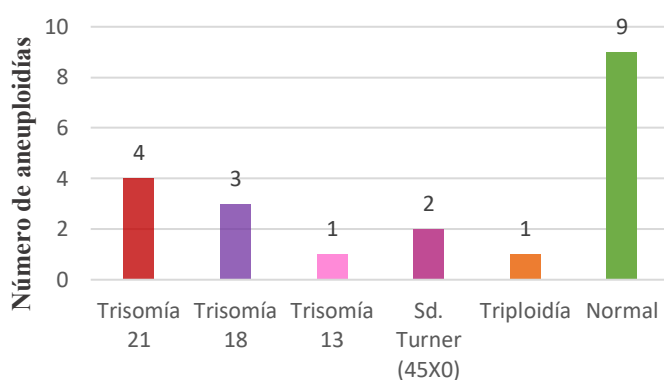


Figura 16. Distribución de los resultados citogenéticos en los cribados del primer trimestre positivos para trisomía 13 y 18. De los 20 casos positivos para trisomía 13/18, 11 tuvieron alguna alteración citogenética tras la técnica invasiva.

5. DISCUSIÓN

El desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas no invasivas diseñadas para la detección de cromosopatías, nos lleva a plantear la posibilidad de reducir el número de amniocentesis o biopsias coriales en la práctica clínica. En los últimos 3 años se han realizado 170 técnicas invasivas con indicación por cribado del primer trimestre de riesgo en el Hospital Universitario de Basurto, detectándose 38 cromosopatías. Sin embargo, debemos tener en cuenta que únicamente se obtuvieron 32 verdaderos

positivos ya que, algunas de las aneuploidías detectadas, no eran las buscadas directamente por el cribado (**Figura 7**). Aun siendo realmente falsos positivos, gran parte de estas cromosomopatías detectadas comparten características incluidas en el cribado del primer trimestre como, por ejemplo, su marcada incidencia en edades maternas mayores. Este solapamiento de características entre diferentes alteraciones cromosómicas, explicaría por qué se detectan aneuploidías distintas en el cribado de las trisomías 13 y 18 (**Figura 16**).

Concretamente en el Síndrome de Down, 140 embarazadas con cribado positivo del primer trimestre han sido sometidas a una prueba invasiva sin ser realmente gestantes de un feto con trisomía 21. Quizá, en ausencia de la prueba del ADN fetal, la realización de amniocentesis y biopsias coriales resultaba una práctica rentable para las mujeres gestantes. Sin embargo, no hay que olvidar que el riesgo de pérdida fetal sigue siendo de un 1% para la amniocentesis y un 3% para la biopsia corial.

En la actualidad, la prueba de detección de ADN fetal en sangre materna es una técnica no invasiva a la que no puede recurrir toda mujer gestante. El principal motivo es el hecho de que es una prueba cara y únicamente disponible en la sanidad privada. Se trata de una técnica con una tasa de detección del 99,99%. Un punto a tener en cuenta es que, la mayoría de los estudios realizados se han hecho en gestantes de alto riesgo en el cribado del primer trimestre, por lo que, estas tasas de detección tan altas podrían verse disminuidas en la población general. Además, existen evidencias de que el ADN fetal no puede considerarse una técnica diagnóstica siendo necesaria una confirmación mediante una técnica invasiva cuando se obtiene un resultado positivo.

Es importante recalcar que las pruebas de ADN fetal en sangre materna se utilizarían como medidas de contingencia sobre una población previamente de riesgo tras un cribado del primer trimestre positivo ($\geq 1/270$). Por un lado, porque la ecografía del cribado del primer trimestre es capaz de detectar más alteraciones que las características de las cromosomopatías y no podemos prescindir de ella y por otro, porque las tasas de detección estudiadas del ADN fetal en sangre materna podrían disminuir en la población general.

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio es una población de alto riesgo seleccionada por un cribado positivo del primer trimestre. Se excluyen del estudio aquellas gestantes que resultaron en un cribado de riesgo negativo y que no fueron sometidas a ninguna técnica invasiva. Por ello, hay que tener en cuenta que es probable que existan casos de falsos negativos que no fueron detectados en el cribado del primer trimestre y que no podemos tener en cuenta a la hora de analizar los resultados del cribado.

El ritmo de vida de la sociedad actual ha provocado un aumento de la edad media de gestación en la población general. Las mujeres necesitan estabilidad laboral y económica para decidir quedarse embarazadas. El cribado del primer trimestre tiene como factor principal la edad materna ya que se encuentra bien establecida la relación entre cromosomopatías y edad materna avanzada. El hecho de que cada vez más mujeres decidan ser gestantes a una edad mayor, puede suponer un aumento de la realización de técnicas invasivas innecesarias que pongan en riesgo la viabilidad del embarazo. En concreto, 124 gestantes tenían una edad igual o superior a 35 años y 44 se encontraban en el grupo de 40 años o más (**Figura 4**). Sin embargo, aunque 25 de los 32 casos de aneuploidías se encontraron en gestantes de ≥ 35 años (**Figura 6**), 99 mujeres de las 124 con una edad ≥ 35 , fueron sometidas a una técnica invasiva sin presentar un feto con trisomías 21, 13 y 18. Probablemente, este grupo de mujeres de alto riesgo por su edad, se hubiese beneficiado de la técnica no invasiva del ADN fetal.

En el estudio, además, puede haber cierto riesgo de sesgo y que el número de embarazos en mujeres mayores de 40 años sea mayor. Este riesgo de sesgo se debe a que en el cribado del primer trimestre se tiene en cuenta la edad del ovocito, y en estas mujeres más mayores, la mayor parte de los embarazos se deben a una donación de óvulos más jóvenes mediante técnicas de fecundación.

Los factores modificadores que tiene en cuenta el programa de cribado de Osakidetza reflejan la homogeneidad en la población de estudio. Como vemos en la **Figura 8**, la mayor parte de las mujeres fueron caucásicas y no diabéticas. En cuanto al tabaco, 36 de las 170 gestantes de alto riesgo eran fumadoras durante el embarazo. A pesar de ello, solamente 4 de las 36 fueron fetos con cromosomopatías. Sin embargo, estos factores modificadores representan un peso muy bajo en la totalidad de gestantes por

lo que no se ha podido establecer, en este estudio, ninguna relación entre falsos positivos y fumar, tener diabetes o ser de distinta etnia a la caucásica.

5.2. IMPLICACIÓN CLÍNICA DEL ADN FETAL EN SANGRE MATERNA

El estudio tiene en cuenta principalmente los casos positivos en el cribado de síndrome de Down. Además de que se trata de la cromosomopatía más frecuente, es la que más falsos positivos causa en la actualidad. Por ello, la implicación del ADN fetal en sangre materna sería de especial utilidad en esta población de estudio en concreto.

La **Figura 9** representa el número de falsos positivos para trisomía 21 que han tenido lugar en los últimos 3 años en el hospital de Basurto. Resulta muy representativo como a medida que disminuye el riesgo del cribado, el número de amniocentesis y biopsias coriales realizadas en gestantes con fetos sin síndrome de Down, aumenta. Todo ello sugiere que la introducción de técnicas no invasivas en el cribado del primer trimestre para la detección del síndrome de Down, podría ser útil a la hora de disminuir el número de amniocentesis o biopsias realizadas en la actualidad.

Las gestantes con un cribado de riesgo positivo para las trisomías 13/18 representan una población pequeña de estudio. Además, parece que los criterios de alto riesgo para estas dos aneuploidías de cribado se solapan con más cromosomopatías, incluida la trisomía 21 (**Figura 16**). Por este motivo, no se pueden sacar conclusiones fiables sobre los datos obtenidos. Probablemente, el ADN fetal sea de utilidad en más cromosomopatías que la trisomía 21, pero sería preciso realizar estudios en poblaciones mayores para confirmarlo.

En línea general, las complicaciones por técnicas invasivas han resultado ser escasas (**Tabla 3**). Sin embargo, existen dos pérdidas fetales en mujeres a las que se realizó una biopsia corial. Los fetos no presentaban ninguna cromosomopatía por lo que, a pesar de ser pocos los casos en los que ocurre esto, merece la pena todos los medios disponibles para evitarlo.

5.2.1. Puntos de corte

Uno de los objetivos del estudio era redefinir un punto de corte a partir del cuál fuese rentable tanto económicamente, como clínicamente, la introducción de técnicas

diagnósticas no invasivas. Se han seleccionado 3 puntos de corte con los que se podría rentabilizar el uso de técnicas invasivas en la población con riesgo para síndrome de Down. Aquella parte la población con riesgos menores que no sería candidata, en un primer momento, a una amniocentesis o biopsia corial sería seleccionada para realizar una prueba de detección con el ADN fetal en sangre materna.

5.2.1.1. Punto de corte en $\geq 1/20$

Este es el punto de corte con más resultados a favor puesto que es el que mas técnicas invasivas evitaría y el que proporciona un valor predictivo positivo más alto (**Tabla 4**). El inconveniente principal que podríamos encontrar es que las gestantes a las que se les realizaría un ADN fetal en sangre materna con resultado positivo de trisomía 21, tendrían que someterse a 3 pruebas (cribado del primer trimestre, ADN fetal en sangre materna y técnica invasiva para confirmación) con el estrés que eso supone y retrasando el diagnóstico. Sin embargo, se evitaría realizar una prueba con un riesgo de pérdida fetal entre el 1 y el 3% a 121 gestantes sin feto con aneuploidía.

Tabla 5. Resultados obtenidos si el punto de corte fuese $\geq 1/20$. Se realizaría una técnica invasiva a 41 pacientes detectándose 22 trisomías 21. Por otro lado, se realizarían en un primer momento 127 pruebas de ADN fetal en sangre materna detectándose los 6 casos de síndrome de Down con un riesgo entre $1/20$ y $1/270$. Estos últimos, deberían ser confirmados por técnica invasiva.

	Trisomía 21	Normal	Total
$\geq 1/20$	22	19	41
Entre $1/20$ y $1/270$	6	121	127
	28	140	168

El algoritmo que se realizaría en función del riesgo obtenido en el cribado del primer trimestre sería el siguiente (**Figura 17**):

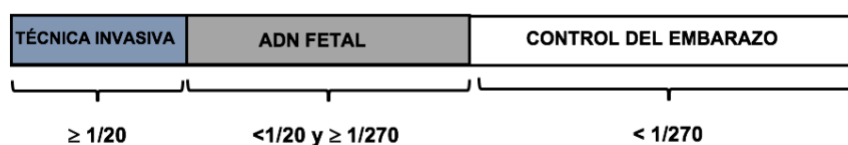


Figura 17. Algoritmo ante un cribado de aneuploidías positivo si el punto de corte para la realización de una técnica invasiva fuese $\geq 1/20$. Únicamente se realizarían pruebas de detección de ADN fetal en sangre materna a gestantes con riesgos entre $1/20$ y $1/270$.

Según los resultados, si se hubiese utilizado durante los 3 últimos años la prueba de detección de ADN fetal con un punto de corte establecido entre $1/20$ y $1/270$, evitaríamos la realización de 121 técnicas invasivas y ahorraríamos unos 28.116€ para un precio del ADN fetal de 550€ y 78.917€ para un precio de 150€ (**Tabla 4**). Estaríamos evitando, por tanto, un 86% de las 140 técnicas invasivas sin resultado positivo para trisomía 21 realizadas en los últimos 3 años en el Hospital de Basurto. Un resultado positivo no diagnostica, pero es indicación de técnica invasiva para una confirmación certera.

5.2.1.2. Punto de corte en $\geq 1/120$

En este punto de corte la sensibilidad en la población de riesgo sería del 93% para las técnicas invasivas y del 7% para el ADN fetal. Es decir, se detectarían 26 de las 28 trisomías 21 mediante amniocentesis o biopsias coriales y 2 mediante la técnica no invasiva. Sin embargo, en comparación con el anterior punto de corte, el VPP disminuiría (**Figura 11**) y con ello, aumentaría el número de técnicas invasivas innecesarias. En comparación con el anterior punto de corte ($\geq 1/20$), no sacaríamos tanta rentabilidad a la detección de aneuploidías mediante el ADN fetal y el ahorro sería prácticamente la mitad tanto para un coste de ADN fetal de 550€ como de 150€. (**Tabla 4**).

El algoritmo que se realizaría en función del riesgo obtenido en el cribado del primer trimestre sería el siguiente (**Figura 18**):

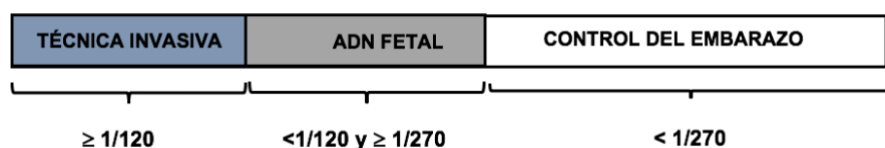


Figura 18. Algoritmo ante un cribado de aneuploidías positivo si el punto de corte para la realización de una técnica invasiva fuese $\geq 1/120$. Únicamente se realizaría una prueba de ADN fetal en sangre materna a aquellas gestantes con riesgos entre $1/120$ y $1/270$.

Por lo tanto, si se hubiese establecido hace 3 años en el Hospital de Basurto, el punto de corte en $\geq 1/120$ para practicar amniocentesis o biopsias coriales, hubiésemos evitado 68 técnicas invasivas (**Tabla 4**). Como puntos a favor, obtendríamos diagnósticos fiables desde el primer momento en 26 gestantes. Únicamente dos mujeres se hubiesen sometido a técnicas invasivas tras el ADN fetal en sangre materna positivo. Probablemente, este punto sería el más prudente a la hora de introducir el ADN fetal en la práctica clínica dentro del cribado de cromosomopatías. Esto es importante porque las técnicas invasivas detectarían con una fiabilidad excelente el 93% de las aneuploidías en la población de riesgo mientras que el ADN fetal detectaría un 7% de las aneuploidías que se escapan dentro de este grupo de gestantes con riesgo. Mediante este punto de corte intermedio, se le daría menor responsabilidad a la prueba del DNA para asegurar la detección de todas las cromosomopatías que se encuentran entre la población de riesgo con una fiabilidad prácticamente absoluta desde el primer momento.

Tabla 6. Resultados obtenidos si el punto de corte fuese $\geq 1/120$. Se realizaría una técnica invasiva a 98 pacientes detectándose 26 trisomías 21. Por otro lado, se realizarían en un primer momento 70 pruebas de ADN fetal en sangre materna detectándose los 2 casos de síndrome de Down con un riesgo entre $1/120$ y $1/270$. Estos últimos, deberían ser confirmados por técnica invasiva.

	Trisomía 21	Normal	Total
$\geq 1/120$	26	72	98
Entre $1/120$ y $1/270$	2	68	70
	28	140	168

5.2.1.3. Punto de corte en $\geq 1/184$

En los últimos 3 años, este es el riesgo mas bajo obtenido en el cuál se detectó una trisomía 21 tras la realización de una técnica invasiva. Esto quiere decir que todas las mujeres que se encontraban entre $1/184$ y $1/270$ tuvieron un resultado normal en el cariotipo tras la técnica invasiva. En concreto, 38 mujeres podrían haberse ahorrado esta práctica que pone en riesgo la viabilidad del embarazo. En este caso, a esas 38 mujeres se les hubiese realizado un ADN fetal que no hubiese precisado confirmación alguna porque todas gestaban fetos sanos.

Tabla 7. Resultados obtenidos si el punto de corte fuese $\geq 1/184$. Se realizaría una técnica invasiva a 130 pacientes detectándose 28 trisomías 21. Por otro lado, se realizarían en un primer momento 38 pruebas de ADN fetal en sangre materna no detectándose ningún caso de síndrome de Down con un riesgo entre $1/184$ y $1/270$.

	Trisomía 21	Normal	Total
$\geq 1/184$	28	102	130
Entre $1/184$ y $1/270$	0	38	38
	28	140	168

El algoritmo que se utilizaría en este caso se encuentra en la **Figura 19**:

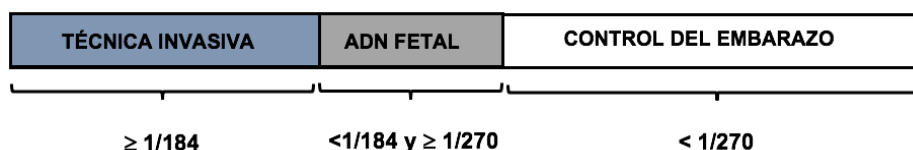


Figura 19. Algoritmo ante un cribado de aneuploidías positivo si el punto de corte para la realización de una técnica invasiva fuese $\geq 1/184$. Únicamente se realizaría una prueba de ADN fetal a aquellas gestantes con un riesgo entre $1/184$ y $1/270$.

Este punto de corte, a pesar de que hubiese causado un ahorro importante, no permitiría que el ADN fetal ofreciese todo su potencial de detección. El VPP sería el mínimo de las tres opciones, acercándose a los valores del cribado del primer trimestre en la actualidad (**Tabla 4**).

5.2.2. ADN fetal como test de contingencia en toda la población de alto riesgo en el cribado del primer trimestre del embarazo.

En este caso, el punto de corte que seleccionaríamos sería el ya establecido en la actualidad ($\geq 1/270$). Sin embargo, en lugar de indicar una técnica invasiva como primera opción, se seleccionaría a estas gestantes de riesgo para realizar una prueba de ADN fetal en sangre materna como medida de contingencia. Suponiendo que la tasa de falsos positivos es del 0,13%, y la tasa de detección mayor de 99% en la población de riesgo, podríamos seleccionar a todas las gestantes con fetos con trisomía 21. Sería una forma de evitar prácticamente todas las técnicas invasivas innecesarias y realizarlas a aquellas mujeres que poseen un riesgo muy elevado tras un ADN fetal positivo.

Si se practicara esta medida de contingencia desde hace 3 años, el ahorro hubiese sido del 15% (20.950€) para un coste del ADN fetal de 550€ (**Figura 13**). En comparación con los puntos de corte propuestos, es la segunda mejor opción en términos económicos. Sin embargo, debemos tener en cuenta que prácticamente la totalidad de la responsabilidad de detección recaería en el cribado del primer trimestre y la prueba del ADN fetal. Las técnicas invasivas pasarían a un segundo plano puramente confirmatorio, aún siendo las técnicas más fiables en la actualidad.

Debemos tener en cuenta que, al reducir el coste de la detección de ADN fetal en sangre materna a valores asequibles económicamente, hubiésemos conseguido un ahorro del 65% (88.150€) del total utilizado en los últimos 3 años en el diagnóstico de síndrome de Down (**Figura 15**). Por lo tanto, para un valor del ADN fetal de 150€ esta sería la mejor opción en términos económicos. Sin embargo, una vez más, debemos de tener en cuenta que las técnicas invasivas pasarían a un segundo plano y la máxima responsabilidad recaería en el cribado del primer trimestre junto con el ADN fetal en sangre materna.

6. CONCLUSIONES

- El desarrollo de técnicas como el ADN fetal en sangre materna para la detección de cromosopatías en gestantes, conlleva la posibilidad de reducir el número de técnicas invasivas en el cribado del primer trimestre del embarazo.
- La edad materna de las embarazadas está en aumento y, dado que es un factor de riesgo fundamental en el cribado de aneuploidías, es de esperar un aumento del número de gestantes de alto riesgo. Consecuentemente, aumentarían las prácticas invasivas y las complicaciones que conllevan. Por este motivo, la implantación del ADN fetal sería una opción a considerar para evitar técnicas invasivas en mujeres que resultan en falsos positivos debido a su edad.
- La implantación del ADN fetal en sangre materna se realizaría como medida de contingencia en la población de alto riesgo puesto que las tasas de detección pueden verse disminuidas en la población general. Además, existen evidencias de alta calidad que indican que el ADN fetal en sangre materna no se puede considerar una prueba diagnóstica a pesar de caracterizarse por una tasa de detección mayor al 99% y una tasa de falsos positivos del 0,13%.

- La utilización del ADN fetal como prueba contingente en un programa de cribado de síndrome de Down, para un punto de corte entre $1/20$ y $1/270$ y un precio de 550€, supondría la opción más coste-efectiva, evitándose el 86% de las técnicas invasivas con resultado citogenético normal. Una disminución del punto de corte a valores entre $1/120$ y $1/270$ al mismo precio, también sería una opción coste-efectiva en la que se evitaría la realización del 49% de las técnicas invasivas con resultado citogenético normal. Si se tiene en cuenta una reducción del coste de las técnicas no invasivas a valores de 150€, el ahorro sería aún mayor en cualquier opción de corte.
- En el caso de que la prueba de ADN fetal se adopte en los programas de cribado, se recomienda su utilización en intervalos de riesgo entre $1/120$ y $1/270$, puesto que la precisión diagnóstica suele variar entre la práctica clínica real y la observada en los estudios científicos. Sería el rango más prudente a la hora de introducir las técnicas no invasivas hasta evaluar el rendimiento de estos tests no invasivos en la clínica.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2017.
2. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Orgn*. 2008;86(4):241-320.
3. 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 de otras anomalías cromosómicas. [Internet]. Osakidetza.euskadi.eus 2013 [citado 18 enero 2019]. Disponible en:
https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/salud_embarazo_s_down/es_def/adjuntos/Programa_de_Cribado_Prenatal_de_Sindrome_de_Down_y_otras_anomalias_cromosomicas.pdf
4. Bayón Yusta JC, Orruño Aguado E, Pottillo 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.
5. Bermejo E, Cuevas L, Medioroz J, Martínez-Frías ML. Anomalías congénitas en España: vigilancia epidemiológica en el último cuarto de siglo (1980-2004). *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. V(4),2005:62-85.
6. Carreras E, Fortuny A, González de Agüero R, López Ramón y Cajal C, Galindo A; Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. *Diagn Prenat*. 2013;24(2):57-72.
7. Comas C, Ricart M. Consulta prenatal inicial. Inversión de la pirámide de control antenatal. *Rev Latin Perinat*. 2017;20(2):62-71
8. Cruz-Lemini M, Parra-Saavedra M, Borovio V, Bannasar M, Goncé A, Martínez J et al. How to perform an amniocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(6):727-731.

9. Gil M, Accurti V, Santacruz B, Plana M, Nicolaides K. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound in Obstet Gynecol.* 2017;50(3):302-314.
10. 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.
11. Nicolaides KH, Falcón O. La ecografía de las 11-13+6 semanas. Londres: Fetal Medicine Foundation; 2004
12. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):3-6.