

Análisis del test prenatal no invasivo desde su inclusión en nuestra cartera de servicios en enero de 2018.

Mónica Catalina Coello*, **María José García Mangas****, **Raquel Vázquez González*****, **Inmaculada Herrador García*****, **Ana Álvarez Blanco *****.

*LES, Servicio de Ginecología y Obstetricia. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).

**LES de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Puebla de Sanabria. Zamora (España).

***MIR Servicio de Ginecología y Obstetricia. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).

Correspondencia: Mónica Catalina Coello: mccoello@gmail.com

RESUMEN

Introducción y objetivos: Las técnicas no invasivas para la detección de aneuploidías suponen un avance importante frente a la obtención del cariotipo a través de amniocentesis o biopsia del corion, puesto que reducen el número de pérdidas fetal y molestias físicas y psíquicas a las embarazadas. Describiremos en qué consiste el estudio del ADN libre circulante y sus aplicaciones clínicas. Revisaremos la situación de nuestro hospital a este respecto, las indicaciones aprobadas por la comisión de expertos de Sacyl y expondremos datos propios para su análisis.

Material y métodos: A partir de enero de 2018 se ofrece en la cartera de servicios de Sacyl el TPNI como cribado contingente, es decir, en aquellas gestantes con riesgo intermedio en el cribado combinado de primer trimestre. Realizaremos una revisión de los casos indicados y un análisis de su coste-efectividad.

Resultados: Desde su introducción, en el CAZA se han solicitado 39 determinaciones de ADN Ic, un porcentaje del 8,2% del total de gestantes y se han realizado 14 amniocentesis. En estos seis meses de funcionamiento del cribado contingente, los costes medios oscilan alrededor de los 25.661 euros (TPNI más amniocentesis).

Conclusiones: Con los datos actuales no podemos demostrar que la introducción del TPNI haya supuesto hasta el momento una reducción de las técnicas invasivas en nuestro hospital, si bien la mayoría de las indicaciones no obedecieron a un riesgo elevado de cromosomopatía en el cribado combinado. Encontrar estrategias adecuadas de screening costo-eficientes de las alteraciones genéticas debe ser nuestro objetivo final.

PALABRAS CLAVE

Test prenatal no invasivo, amniocentesis, cribado, aneuploidías.

ORIGINAL

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La detección prenatal de las anomalías genéticas es uno de los grandes retos de la Medicina Fetal actual. Las aneuploidías fetales tienen una incidencia en la población general de 9 por cada 1.000 nacidos vivos. La más común es la trisomía 21, con una incidencia de 1 por cada 800 nacidos vivos [1].

El diagnóstico prenatal de estas anomalías requiere la obtención de material genético mediante una técnica invasiva, biopsia corial o amniocentesis, pero estas pruebas llevan asociado un riesgo de pérdida gestacional, además de su baja rentabilidad diagnóstica si se realizaran a todas las gestantes. Todo ello hace que no cumplan criterios para recomendarlas universalmente a toda la población. Por eso se han desarrollado diversas estrategias de cribado mediante otro tipo de estudios con los que identificar aquellas gestantes con fetos con un riesgo elevado de tener una anomalía genética, de tal modo que sólo aquellos embarazos con riesgo elevado se puedan derivar hacia este tipo de técnicas invasivas. Como la anomalía cromosómica más prevalente es la trisomía 21 la mayoría de estas estrategias se han dirigido a su diagnóstico prenatal.

El programa de cribado poblacional es aquel que se ofrece activamente a toda la población diana de manera sistemática y dentro de un marco reglado de política sanitaria de salud pública. El cribado de

trisomía 21 se promovió en los años setenta al observar que la incidencia del síndrome de Down aumentaba con la edad materna, y se comenzó a ofrecer amniocentesis a aquellas gestantes de 35 años o más. Hoy en día, el test de cribado establecido en España es el cribado combinado de primer trimestre. Este método mide parámetros ecográficos y parámetros bioquímicos analizados en sangre materna como la medida de la fracción β libre de la gonadotropina coriónica humana (β -HCG) y la proteína plasmática placentaria A (PAPP-A). Tiene una tasa de detección (TD) del 90% para la trisomía 21 y del 95% para las trisomías 18 y 13 con una tasa de falsos positivos (TFP) global del 5% [2].

Recientemente se ha incorporado en la práctica clínica el análisis del ADN libre circulante en sangre materna para el cribado de las trisomías fetales, aumentando la TD de T21 a más del 99% y disminuyendo la TFP a menos del 0,1% [3]. El aislamiento del ADN fetal libre circulante (ADN lc) en sangre materna es una técnica no invasiva que permite el diagnóstico de aneuploidías y enfermedades monogénicas, así como identificación del sexo y Rh del feto. Es posible aislar ADN fetal libre en sangre materna a partir de la quinta semana de embarazo [4][1]. La mayor cantidad de ADN fetal libre en sangre materna proviene de células placentarias (sincitiotrofoblastos) [5]. En el Test Prenatal No Invasivo (TPNI) se cuantifica el ADN fetal desde un pool total de ADN (materno y placentario) mediante diversas técnicas [6] y el riesgo final se calcula utilizando algoritmos que incluyen también la edad materna y otras características de la gestante y de su embarazo. Una limitación para aislar ADN lc en sangre materna es que su proporción es de tan solo el 10% o menor, lo que implica que este porcentaje ha de ser aumentado en el laboratorio, bien enriqueciendo el ADN fetal o bien disminuyendo el materno con diferentes técnicas [2,7].

Cuando indicamos la realización del test de ADN-lc debemos tener en cuenta que se trata de un método de cribado, es decir, que si obtenemos resultados positivos debemos confirmarlos mediante una técnica invasiva y que los negativos no excluyen patología al 100%. Además, esto no exime de la realización de una ecografía, puesto que ante el hallazgo de malformaciones ecográficas o de una translucencia nucal elevada debe solicitarse, también, la realización de una técnica invasiva.

Desde mediados de enero de 2018 Sacyl incorpora en su cartera de servicios el TPNI (Test Prenatal No Invasivo) como parte de un cribado contingente, esto es, un segundo tamizaje después del cribado

combinado de primer trimestre universal con las siguientes indicaciones: cribado combinado de primer trimestre o cribado bioquímico de segundo trimestre con índice de riesgo (IR) entre 1/101 y 1/1000 con ecografía normal, gestaciones conseguidas por técnicas de reproducción asistida (FIV-ICSI) en el rango 1/1 hasta 1/1000, gestaciones en las que estén contraindicadas las pruebas invasivas (VIH, Hepatitis B y C) según los casos (en función de la carga viral) y riesgo de trisomía.

Hasta entonces, la amniocentesis se ofertaba directamente a aquellas gestantes con un riesgo en cribado combinado mayor de 1/270. Esto implica que aquellos cribados en rango 1/100 a 1/270, que irían directamente a prueba invasiva, pueden ahora evitar esta circunstancia si los resultados del TPNI son favorables, además de confirmar o descartar aneuploidías con una tasa muy baja de FP en aquellos cribados intermedios. Con todo ello, parece probable que la introducción de esta técnica permita disminuir el número de pruebas invasivas con todas las complicaciones que éstas acarrearán, así como los gastos que implican.

En este artículo, analizaremos con datos propios la situación actual del cribado contingente, las indicaciones propuestas por Sacyl, los costes estimados y las técnicas invasivas evitadas.

MATERIAL Y MÉTODO

En 2017 acudieron a primera visita 944 nuevas pacientes (datos facilitados por el Servicio de Admisión) y a todas ellas se ofertó el cribado combinado de primer trimestre. Realizamos una revisión de las indicaciones de amniocentesis a lo largo de ese año y del período de estudio de 2018 consultando datos propios y las peticiones de estudio citogenético que archiva el Servicio de Análisis Clínicos de nuestro hospital. Desde la incorporación del TPNI en la cartera de servicios de Sacyl, los datos de solicitud del mismo quedan registrados para su posterior valoración. Este registro de datos nos ha permitido conocer cuántas pruebas se realizaron y cuáles resultaron patológicas. Posteriormente hemos revisado las historias clínicas de aquellas pacientes a las que se practicó una técnica invasiva, con el fin de conocer los resultados de la misma y el motivo de su indicación, así como de los TPNI solicitados. Una vez analizados los datos, hemos clasificado las indicaciones según obedecían a un criterio médico o bien por antecedentes familiares o ansiedad de los progenitores. Las estimaciones de precios de estas pruebas nos han sido facilitadas desde el servicio de

Genética del Hospital Río Hortega de Valladolid.

Hemos comparado el número de pruebas invasivas realizadas antes y después de la introducción de TPNI y hemos estudiado los resultados patológicos obtenidos valorando así nuestra tasa de detección. Con datos de 6 meses de estudio, hemos realizado una valoración del coste-efectividad del cribado contingente en nuestro centro.

RESULTADOS

Desde mediados de enero hasta la fecha del estudio (6 meses), en el Complejo Asistencial de Zamora hemos solicitado la realización de 39 pruebas de TPNI, todas ellas con las indicaciones aprobadas por la Dirección General de Asistencia Sanitaria de nuestra comunidad, es decir, en gestantes con riesgo en cribado combinado entre 1/101 y 1/1000 y ecografía normal. De ellos se obtuvo un único resultado de alto riesgo para T18, tras lo cual se ofertó la posibilidad de realizar una prueba invasiva a los progenitores. En ningún caso obtuvimos resultado de alto riesgo de T21 o T13. Se realizaron 14 amniocentesis en este período de estudio, cuyas indicaciones se resumen en la tabla 1.

De las 14 amniocentesis realizadas en este tiempo, 4 fueron indicadas por cribado combinado en primer trimestre de riesgo $> 1/100$, 3 a petición de la paciente, 3 por diagnóstico ecográfico de malformaciones, CIR o marcador de cromosomopatía, 3 por antecedente de enfermedades genéticas y 1 por diagnóstico de alto riesgo de T18 en TPNI. El cribado contingente detectó 5 casos de alto riesgo, 3 se indicaron por hallazgos ecográficos y el resto por antecedentes o deseo de los padres.

Los 39 TPNI se realizaron en pacientes con indicación por riesgo intermedio. Hasta el momento estas pacientes eran dirigidas a ecografía precoz, (salvo en el rango de 1/100 a 1/270, a quienes se ofertaba amniocentesis) y si ésta no encontraba sospecha de malformaciones mayores se continuaba su seguimiento como una gestación de riesgo normal, salvo que los progenitores decidiesen solicitar una prueba invasiva. El único resultado patológico en los TPNI, con alto riesgo de T18, posteriormente no se confirmó con estudio de cariotipo.

Durante todo el año 2017 se realizaron un total de 25 amniocentesis en nuestro servicio, por lo que la cifra global de pruebas invasivas en estos 6 meses de funcionamiento del cribado contingente no ha disminuido, teniendo en cuenta que la distribución de las indicaciones de amniocentesis no es homogénea a lo largo del año y que el período de estudio es muy

breve, por lo que esto puede sesgar la veracidad de los datos.

El precio medio de cada TPNI son 299 €. La estimación por amniocentesis, considerando al personal sanitario implicado en la realización de la prueba, su entrenamiento en la técnica y los costes de laboratorio para su análisis es alrededor de los 1000 euros (entre 800 a 1500 euros).

CONCLUSIONES

Detectar prenatalmente alteraciones cromosómicas ofertando un cribado universal y con alta sensibilidad es una labor ardua. Desde hace casi 50 años se viene observando un incremento de los problemas ligados a taras cromosómicas en aquellas gestantes de más edad. El cribado combinado de primer trimestre, que además de parámetros biofísicos maternos incluye datos ecográficos y analíticos tiene una tasa de detección del 90% [8]. Cuando este cribado resulta en un riesgo de 1/270 o mayor, hasta ahora presuponíamos un riesgo alto de posible alteración cromosómica y ofertábamos a las pacientes la posibilidad de una prueba invasiva. Estas pruebas entrañan un riesgo importante de pérdidas fetales, así como de otras complicaciones menos frecuentes y, además, generan una gran ansiedad en las gestantes.

La determinación y estudio del ADN Ic permite estimar el riesgo de T21 con una tasa de detección del 99% y sin riesgo fetal. [9] Los costes actuales de éstas técnicas hacen que hasta la fecha no resulte eficiente un cribado universal exclusivo con el TPNI, por lo que desde enero de este año, Sacyl oferta un cribado contingente en el que aquellas gestaciones con riesgo en el cribado combinado, y fuera de otros supuestos, no sean derivadas directamente a la realización de una prueba invasiva, sino que puedan tener una segunda estimación con el análisis del ADN Ic, es decir, aun cuando la TD de T21 es superior con el TPNI, el objetivo fundamental del cribado contingente es el de evitar pérdidas fetales reduciendo el número de pruebas invasivas [10].

En estos 6 meses de cribado contingente hemos realizado 14 amniocentesis en nuestro servicio. En todo el año 2017, realizamos 25, por lo que parece evidente que la introducción de este screening no ha reducido el número de técnicas invasivas, teniendo siempre en cuenta que el período de estudio es breve y que la distribución de las pruebas no siempre es homogénea, esto es, que cabe la posibilidad de que el número global de amniocentesis al finalizar 2018 no supere al del año anterior. Además, analizando sus indicaciones, observamos que 3 de ellas se solicitaron por los progenitores y otras 3 se indicaron por

antecedentes de enfermedad genética, motivos no evitables por un cribado. Un caso con cribado combinado intermedio obtuvo riesgo alto de T18 en TPNI, por lo que se indicó también amniocentesis, que no confirmó el diagnóstico de sospecha. En 3 ocasiones su realización obedeció a una ecografía patológica, indicación directa de prueba invasiva, así como los 4 casos restantes en los que el tamizaje de primer trimestre dio un resultado de riesgo ($>1/100$). Se diagnosticaron 2 pacientes con cromosopatías de los 4 casos de indicación directa de amniocentesis por cribado combinado de riesgo elevado.

En este mismo período se han solicitado 39 determinaciones de ADN Ic según las indicaciones propuestas por la comisión de expertos de Sacyl, es decir, para riesgos en cribado combinado mayor de $1/101$ a $1/1000$. De ellos, sólo uno ha resultado de alto riesgo para T18, no confirmado con cariotipo, como se explicaba anteriormente.

Analizando estos datos, corroboramos la alta tasa de detección del cribado contingente, diagnosticando el 100% de los que realmente eran patológicos, aunque asumimos con nuestros resultados una tasa algo superior de FP en el TPNI (2,5%, para un $<0,1\%$ esperado según estudios amplios) [4]. El cribado combinado de primer trimestre ya por sí solo fue capaz de presumir un riesgo alto ($>1/100$) de alteración cromosómica en todos aquellos casos en los que luego se confirmó mediante amniocentesis. Sin embargo, es lógico pensar que estos 39 TPNI solicitados ante riesgos de cribado intermedio, posiblemente estén evitando muchas pruebas invasivas. En fechas anteriores a su inclusión, habríamos ofertado a estas gestantes la realización de una ecografía precoz y un seguimiento normal de su embarazo en los casos en los que dicha ecografía hubiese resultado normal. Pero en muchas ocasiones el hecho de tener un cribado de riesgo intermedio generaba a los padres una ansiedad que les conducía a solicitar una amniocentesis.

Los costes medios por cada TPNI son de 299 euros y por cada amniocentesis aproximadamente 1000 euros. Esto supone "a priori" que realizar un segundo cribado en pacientes indicadas frente a una técnica invasiva puede llegar a ser coste neutral. La Sociedad Española de Ginecología (SEGO) difiere en algunos aspectos de las indicaciones de Sacyl, pues propone la realización del estudio del ADN Ic sólo en caso de riesgo en cribado combinado de $1/50$ a $1/250$, considerando que ofertarlo en riesgos inferiores supondría un coste global del programa de cribado para detectar un mínimo de casos, igual que el coste global de todo el programa [2].

Debe tenerse en cuenta que los costes por estas pruebas varían de unos hospitales a otros e incluso en función de la organización de cada uno a la hora de realizar dichas pruebas. En nuestro estudio encontramos que los costes globales en 2017 por un total de 25 amniocentesis ascendieron a 25.000 euros aproximadamente, y en los 6 meses de este estudio, se estiman unos 25.661 euros de gastos derivados de los TPNI y las técnicas invasivas realizadas, para un resultado final similar, puesto que los dos cariotipos positivos fueron indicación directa de amniocentesis por un cribado combinado de alto riesgo, y su detección hubiese sido igual antes de la incorporación del TPNI.

Con la estrategia propuesta por la SEGO se estima que aun cuando las tasas de detección de T21 en primer trimestre serían similares a las previas a la incorporación del TPNI, la reducción de pérdidas fetales derivadas de una técnica invasiva sería muy significativa. Y este debe ser nuestro objetivo. Cribar con eficiencia las anomalías genéticas es un reto en constante desarrollo, que precisa de una evaluación continua y crítica de nuestros resultados y del establecimiento de puntos de corte de riesgo basados en la evidencia científica que permitan el rendimiento deseado y resulten coste-efectivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baños Álvarez E, Llanos Méndez A. Detección de ADN fetal libre en sangre materna para diagnóstico prenatal de aneuploidías. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2012. Informe de síntesis de tecnologías emergentes: AETSA 2011/2-7
2. Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. Protocolo del grupo de expertos SESEGO y SEMEPE consensuado con AEDP.
3. 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; 207(5):374.e1-6.
4. Honda H, Miharu N, Ohasi Y, Ohama K. Successful diagnosis of fetal gender using conventional PCR analysis of maternal serum. *Clin Chem.* 2001; 47(1):41-6
5. Tjoa ML, Cindrova-Davies T, Spasic-Boskovic O et al. Trophoblastic oxidative stress and the

- release of cell-free feto-placental DNA. *Am J Pathol.* 2006; 169(2):400-4.
6. 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
 7. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 48-54.
 8. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011; 31(1): 7-15.
 9. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening For Aneuploidies: Updated Meta-Analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 50(3):302-314.
 10. Gil MM, Brik M, Casanova C, Martin-Alonso R, Verdejo M, Ramírez E, Santacruz B. Screening for trisomies 21 and 18 in a Spanish public hospital: from the combined test to the cell-free DNA test. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Oct; 30(20):2476-2482.

TABLAS Y FIGURAS

11/01/18	Ecografía patológica en 1ºT: translucencia nucal elevada
15/01/18	A petición propia
22/01/18	Antecedentes de hijo previo con enfermedad neurodegenerativa
25/01/18	A petición propia
08/02/18	Cribado combinado de primer trimestre de riesgo > 1/100
15/02/18	Ecografía patológica en 2ºT: diagnóstico ecográfico de tetralogía de Fallot
26/02/18	Cribado combinado de primer trimestre de riesgo > 1/100
05/03/18	Antecedentes de hijo previo con síndrome de Rett
05/03/18	TPNI de alto riesgo para T18
16/04/18	Ecografía patológica en 2ºT: Retardo de crecimiento intrauterino precoz y severo
17/05/18	A petición propia
24/05/18	Cribado combinado de primer trimestre de riesgo > 1/100
07/06/18	Antecedentes de hijo previo con cromosomopatía
16/07/18	Cribado combinado de primer trimestre de riesgo > 1/100

Tabla 1. Indicaciones de Amniocentesis