






## Análisis de costo - efectividad de la implementación de la prueba de detección de ADN fetal en sangre materna en comparación con las técnicas de cribado de aneuploidías

 Marta Moreno López MD<sup>1</sup>,  Mercedes Requerey Fernández MD<sup>1</sup>,  Marta Romero Matas MD<sup>1</sup>,  
 María López Alba Gómez MD<sup>2</sup>,  Isabel Corrales Gutiérrez PhD<sup>1</sup>.

### RESUMEN

**Objetivo:** Exponer los datos obtenidos tras la implementación de la prueba prenatal no invasiva basada en la detección de ADN fetal en sangre materna, como cribado contingente de aneuploidías y realizar un análisis de costo-efectividad.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo, exponiendo los datos obtenidos tras la implementación del cribado contingente en 2019, en el Hospital Virgen Macarena (Sevilla), realizando prueba prenatal no invasiva si existe riesgo intermedio de aneuploidía en el cribado combinado de primer trimestre. Se compara con la estrategia realizada hasta 2018, mediante cribado combinado y pruebas invasivas en casos indicados.

**Resultados:** Se realizó prueba prenatal no invasiva a 88 gestantes, la mayoría (73,9 %) por riesgo intermedio en el cribado combinado de primer trimestre, frente a 2018 que solo se realizó en 20 ocasiones. Se logró una reducción significativa del número de pruebas invasivas, de 101 en 2018 frente a 30 en 2019, realizadas solo en casos de cribado combinado de primer trimestre de alto riesgo. La tasa de falsos positivos de la prueba prenatal no invasiva fue del 1,1 %. Con el cribado contingente se reducen riesgos de complicaciones de pruebas invasivas y se consigue un ahorro económico final estimado de 30 084 €.

**Conclusiones:** Aunque aún no se considera la técnica de elección de cribado universal de aneuploidías, la prueba prenatal no invasiva es más costo - efectiva a largo plazo que las pruebas invasivas. Tiene una mayor sensibilidad que el cribado combinado de primer trimestre y no tiene riesgo para el embrión o feto.

**Palabras clave:** Pruebas prenatales no invasivas, Diagnóstico prenatal, Cribado de cromosopatías, Biopsia corial, Amniocentesis.

### Cost-effective analysis of the implementation of fetal DNA detection testing in maternal blood in comparison with conventional prenatal screening.

### SUMMARY

**Objective:** To present the data obtained after the implementation of the non-invasive prenatal test based on the detection of fetal DNA in maternal blood as contingent screening for aneuploidies and to perform a cost-effectiveness analysis compared to conventional combined screening.

**Methods:** Retrospective observational study, exposing the data obtained after the implementation of contingent screening in 2019, at the Virgen Macarena Hospital (Seville), performing non - invasive prenatal tests if there is an intermediate risk of aneuploidy in the combined screening of the first trimester. It is compared with the strategy carried out until 2018, through combined screening and invasive tests in indicated cases.

**Results:** A non-invasive prenatal test was performed on 88 pregnant women, the majority (73.9 %) due to intermediate risk in the combined first trimester screening, compared to 2018, which was only performed on 20 occasions. A significant reduction in the number of invasive tests was achieved, from 101 in 2018 versus 30 in 2019, performed only in high-risk first-trimester combined screening cases. The false positive rate of the non-invasive prenatal test was 1.1 %. With contingent screening, the risks of complications from invasive tests are reduced and an estimated final economic saving of € 30 084 is achieved.

**Conclusions:** Although the technique of choice of universal aneuploidy screening is not yet considered, the non-invasive prenatal test is more cost-effective in the long term than invasive tests. It has a higher sensitivity than first-trimester combined screening and has no risk to the embryo or fetus.

**Keywords:** Noninvasive prenatal testing, Prenatal diagnosis, Fetal screening, Chorionic villi sampling, Amniocentesis.

<sup>1</sup>Facultativas Especialistas en Ginecología y Obstetricia de la Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (Sevilla, España). <sup>2</sup>Graduada en Medicina por la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (Sevilla, España).  
Correo de correspondencia: marta.6317@gmail.com

**Forma de citar este artículo:** Moreno López M, Requerey Fernández M, Romero Matas M, López Alba M, Corrales Gutiérrez I. Análisis de costo - efectividad de la implementación de la prueba de detección de ADN fetal en sangre materna en comparación con las técnicas de cribado de aneuploidías. Rev Obstet Ginecol Venez. 2022; 82(4): 410-419. DOI: 10.51288/00820405

## INTRODUCCIÓN

La detección de anomalías congénitas de forma precoz siempre ha sido cuestión de gran trascendencia (1). El Sistema Andaluz de Salud (SAS) estableció en 2009

el Programa Andaluz para el Cribado de Anomalías congénitas (PACAC), instaurando la realización del Cribado Combinado de Primer Trimestre (CC1T) a todas las gestantes para detectar las aneuploidías cromosómicas más frecuentes: Trisomía 21 (T21), 18 (T18) y 13 (T13). Este incluye una analítica para detectar los niveles de hormona gonadotrofina coriónica humana ( $\beta$ -HCG) y proteína A placentaria asociada al embarazo (PAPP-A), una ecografía para estimar la translucencia nuchal y antecedentes maternos como edad, peso, etnia, diabetes, gestación previa con anomalía cromosómica o técnica de reproducción asistida (1).

Sin embargo, en la actualidad existe un método novedoso para este cribado, la detección de ADN fetal en sangre materna conocido como prueba prenatal no invasiva (PPNI), que en el año 2019 se incorporó al PACAC (2).

En los años ochenta ya se conocía la existencia de fragmentos de ADN tumoral en el plasma de pacientes oncológicos, por lo que se consideró que también podían encontrarse otros fragmentos de ADN (3). Este fue el inicio de la investigación del ADN fetal en sangre materna, que realmente corresponde a células trofoblásticas que, en la mayoría de las ocasiones (excluyendo mosaicismos confinados a placenta), comparten ADN con el feto (4). Así, la PPNI se basa en la detección, ampliación y secuenciación de

estos fragmentos de ADN y permite el cribado de aneuploidías con una sensibilidad mayor al 99 % y una tasa de falsos positivos menor al 0,1 % (5).

Un parámetro fundamental de esta prueba es la fracción fetal (FF): el porcentaje de ADN fetal circulante en plasma materno, que debe ser superior al 4 % para ser fiable (5). Dos factores pueden alterarla: la obesidad materna (la reduce y por tanto disminuye la sensibilidad) y la aneuploidía fetal (T21 puede aumentarla, mientras que T13, T18 y las triploidías pueden reducirla) (5).

Hasta la incorporación de la PPNI, a las gestantes con resultado positivo en el CC1T se les indicaba una prueba invasiva para confirmar el diagnóstico (1). Sin embargo, actualmente, se les ofrece la PPNI a aquellas con riesgo intermedio (entre 1:50 y 1:280), reservando las pruebas invasivas para riesgos altos (mayores a 1:50) y las PPNI positivos (2). La figura 1 resume las indicaciones de PPNI o técnica invasiva en función del riesgo del CC1T.

De esta forma, se realizó un cribado contingente: un cribado combinado universal (basado en factores personales, ecográficos y bioquímicos) a todas las gestantes y un cribado selectivo (PPNI) al grupo de alto riesgo (6). La implementación de la PPNI ha supuesto un cribado prenatal más seguro, ya que,

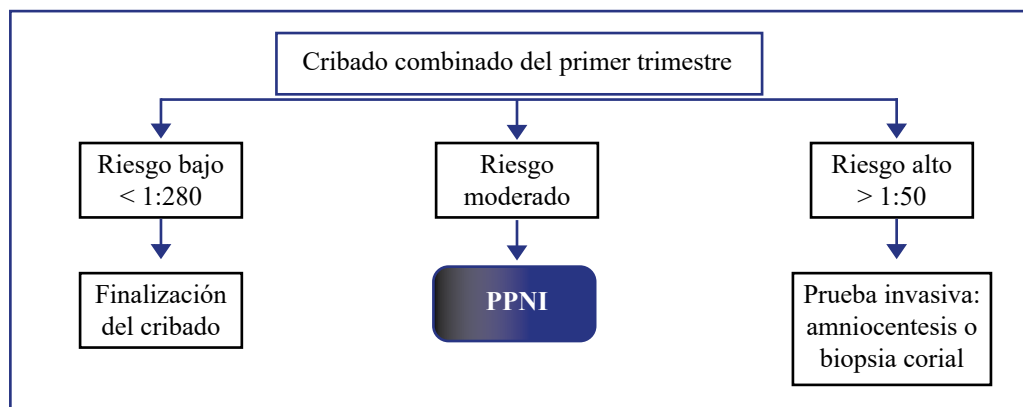


Figura 1. Algoritmo de aplicación de la PPNI desde la implantación del cribado contingente en 2019 en el Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla, España). (2) (Elaboración propia).

aunque no es diagnóstico y los resultados positivos deben confirmarse con técnica invasiva, un resultado negativo excluye en muy alto porcentaje una cromosomopatía, por lo que permite disminuir el número de pruebas invasivas realizadas y sus posibles complicaciones.

El objetivo de este estudio fue realizar un análisis costo-efectivo de la implementación del análisis de ADN fetal en sangre materna como cribado contingente en este centro, analizando el número total de PPNI realizadas en 2019, sus resultados, los motivos para su realización y el ahorro en pruebas invasivas con respecto al año anterior (2018). La motivación para el diseño del estudio fue poder implementar en la institución una de las pruebas más actualizadas en el campo de la obstetricia, y que, según estudios previos, da la oportunidad de realizar un cribado más seguro y específico, disminuyendo las complicaciones al reducir el número de pruebas invasivas.

## MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, en el que se incluyeron para su análisis a todas las pacientes sometidas a PPNI como método de cribado de aneuploidías, desde su implementación en el Hospital Virgen Macarena, desde enero a diciembre de 2019, ambos inclusive. Los criterios de exclusión fueron el embarazo múltiple, así como las pacientes que revocaron en primera visita la realización del cribado combinado del primer trimestre.

Se recopilaron el número total de técnicas invasivas y de PPNI practicados en 2018 y 2019 y los motivos para ello, con el fin de hacer una evaluación económica y comparar el coste del modelo de cribado convencional mediante la realización del CC1T y prueba invasiva en el caso de que fuera positivo, con el modelo contingente de aplicación de la PPNI para riesgos intermedios de aneuploidías en el CC1T. Para el análisis de los datos

se utilizó el programa SPSS versión 25 para Windows, planteándose un estudio estadístico descriptivo con la media, desviaciones estándar y porcentaje de las variables generales de las pacientes.

Las variables que se analizaron en el estudio fueron: los antecedentes personales de las pacientes, incluyendo su edad, peso, si era un embarazo gemelar o si se había utilizado una técnica de reproducción mediante fecundación *in vitro*. Igualmente se incluyeron la existencia de antecedentes de aneuploidías en gestaciones previas, los hallazgos de la ecografía morfológica de primer trimestre, los niveles de la  $\beta$ -HCG y PAPP-A y el resultado del CC1T.

En cuanto a la PPNI, se analizó la fracción fetal obtenida, el resultado de la prueba y si consecuentemente era necesario repetirlo o realizar una prueba invasiva. En 2018, la indicación de PPNI en el sistema público de salud del área sanitaria estudiada era el antecedente de trisomía detectada en una gestación previa, la imposibilidad para realizar una técnica invasiva por dificultad de la misma y el no crecimiento/replicación en el cultivo celular de vellosidades coriales. Posteriormente, en 2019, se comienza a realizar también en pacientes con resultado del CC1T de riesgo intermedio, iniciando de esta forma la nueva estrategia de cribado contingente.

### Análisis costo - efectivo

Para el análisis costo - efectivo se tuvieron en cuenta los precios publicados por el SAS, así como los de los laboratorios que intervienen en el proceso en el centro donde se ha desarrollado el estudio, que pueden observarse en la tabla 1. De esta forma, el coste total de la realización de una amniocentesis (procedimiento + análisis citogenético) ascendería a 610 € por caso, mientras que la realización de una biopsia corial (procedimiento + análisis citogenético) supondría un total de 427 € por caso. Para la comparación en cuanto a costo-efectividad de ambos modelos, el cribado

Tabla 1. Costes directos sanitarios derivados del proceso de cribado de aneuploidías en euros (€).

Prueba	Coste(€)
Cribado prenatal del 1º trimestre (proceso completo)	120
Prueba prenatal no invasivo	265
Aminocentesis	260
Biopsia de vellosidades coriales	77,01
Análisis citogenético: estudios en líquido amniótico	349,47
Análisis citogenético: estudios en vellosidades coriales	349,47
Interrupción legal del embarazo	323,84

convencional y el contingente, se utilizó el programa de cálculo Excel del paquete Office para Windows.

#### Cuestiones éticas

Los autores declaran que los procedimientos seguidos cumplieron las normas éticas del comité de experimentación humana responsable, de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki (7). Este ha sido realizado en el Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla, España) y aprobado por el Comité Ético de los Hospitales

Tabla 2. Características sociodemográficas de la muestra: edad en años y peso en kilogramos.

	Edad (años)	Peso (Kg)
Media	37	67,24
Mediana	38	63
Moda	35	68
Rango	27 (18-45)	71,7 (43,3-115)

Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena en la sesión celebrada el día 25 de febrero de 2020 y recogida en el acta 03/2020.

## RESULTADOS

### Características sociodemográficas de la muestra:

Se analizaron los datos de las pacientes a las que se les había realizado la PPNI de forma financiada desde enero hasta diciembre de 2019, ambos inclusive, obteniendo una muestra de 88 pacientes. Estos datos se resumen en la tabla 2.

El 95,4 % de las gestaciones fueron únicas, contando solo con tres casos de gemelares bicoriales y un caso de embarazo monocorial biamniótico. En cuanto a las pacientes que obtuvieron la gestación mediante técnicas de reproducción asistida, en concreto fecundación *in vitro* (FIV), se encontró una tasa del 9 % (8 pacientes del total de la muestra).

### Análisis descriptivo:

En el año 2019, el motivo por el que se realizó la PPNI en la gran mayoría, el 73,9 % de las pacientes, fue por cribado combinado de aneuploidías de primer trimestre con riesgo intermedio (riesgo entre 1:50 y 1:280). Le sigue en frecuencia, con el 14,8 %, el antecedente de trisomía 21 (T21). En un porcentaje mucho menor se encontró otros, tales como el antecedente de trisomía 18 (T18) (5,7 %), causa social (4,5 %) y cribado de 2º trimestre de alto riesgo (1,1 %).

Analizando las diferentes variables que influyen en el cálculo de riesgo de cromosopatías según el CCIT, se encontró que solo una de las pacientes presentaba una medida de la translucencia nucal mayor del percentil 99. En cuanto a los valores analíticos, los

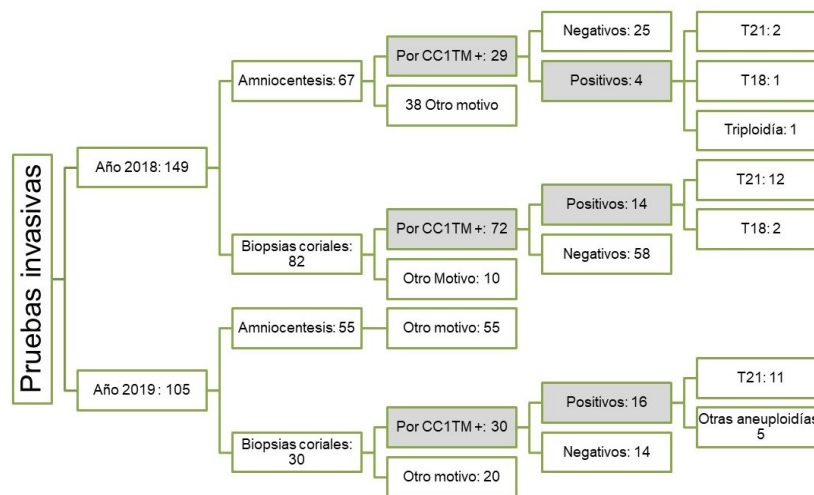
MoM de la  $\beta$ HCG oscilaron entre los valores de 0,3 y 5,0, con una media de 1,86; mientras que los de la PAPPa se encuentran entre 0,2 y 2,02, con una media de 0,71.

La fracción de ADN fetal obtenida en la realización de las PPNI osciló entre un 2 % y un 28 %, con una media del 10,23 %. En cuanto a los resultados de la PPNI, se obtuvo un resultado positivo en dos pacientes, presentando ambas alto riesgo para monosomía del cromosoma X. En uno de los casos se realizó una biopsia corial, que confirmó el diagnóstico de monosomía del cromosoma X; mientras que en el otro se realizó una amniocentesis en semana 16 de gestación, que fue negativa para aneuploidías, constituyendo un resultado falso positivo de la prueba. Según estos hallazgos, la tasa de falsos positivos de la PPNI en el estudio que se ha llevado a cabo sería del 1,1 % (1:88) en el año 2019. Como única complicación derivada de la realización de la prueba invasiva se presentó un sangrado autolimitado.

Analizando las pruebas invasivas realizadas en este periodo, se objetivó que en 2019 se realizaron 105 pruebas invasivas (55 amniocentesis y 50 biopsias coriales), aunque solo 30 de ellas fueron por riesgo elevado de aneuploidías en el cribado (riesgo > 1:50).

Estas 30 pruebas invasivas fueron todas biopsias coriales, obteniendo finalmente 16 positivos para cromosopatías (11 trisomías 21 y cinco aneuploidías de otros tipos).

Por otro lado, se analizaron los datos de las PPNI y pruebas invasivas realizadas en 2018 para su comparación con los datos antes descritos, siendo el total de PPNI de 20. El total de pruebas invasivas realizadas en 2018 fue de 149 (67 amniocentesis y 82 biopsias coriales), de las que 101 (29 amniocentesis y 72 biopsias coriales) se debieron al hallazgo de un resultado de alto riesgo en el cribado de aneuploidías. De las 29 amniocentesis realizadas por este motivo, finalmente cuatro fueron positivas para el diagnóstico de cromosopatías, encontrándose dos casos de trisomía 21, un caso de trisomía 18 y una triploidía. Por otro lado, de las 72 biopsias coriales realizadas por el mismo motivo, se llegó al diagnóstico de cromosopatías en 14 de ellas, apareciendo 12 casos de trisomía 21 y dos casos de trisomía 18. Por lo tanto, de las 101 pruebas invasivas realizadas por alto riesgo de cromosopatía en el cribado, únicamente 18 concluyeron en un diagnóstico positivo. En la figura 2 se muestra la comparativa de las pruebas invasivas realizadas en 2018 y 2019.



CC1TM: cribado combinado de primer trimestre; T21: trisomía 21; T18: trisomía 18.

Figura 2. Comparativa entre las pruebas invasivas realizadas en 2018 y 2019

## Análisis costo – efectivo.

Teniendo en cuenta el coste de cada procedimiento, tanto amniocentesis como biopsia corial, ya descritos en el apartado de métodos, se calculó el gasto económico total en cada periodo estudiado.

Atendiendo únicamente a las pruebas invasivas realizadas por riesgo elevado de aneuploidías, el coste total invertido en estas en el año 2018 fue de 48 434 €, mientras que en el año 2019 el coste de estas técnicas se redujo a 12 810 €, suponiendo un descenso de 35 624 €.

Analizando el coste de las PPNI realizados en 2018, se observa que en dicho año fue de 5300 €. Sin embargo, en el año 2019, con la introducción del cribado contingente, el número de PPNI se incrementó hasta 88, suponiendo un coste de 23 320 €. El sobrecoste producido por la implementación de este cribado en cuanto a PPNI se refiere, fue de 18 020 €.

Teniendo en cuenta todas las estrategias que intervienen en el cribado (CC1T, PPNI y prueba invasiva si fuera necesario) se estimó que el coste total del cribado y diagnóstico de aneuploidías en 2018 fue de 456 334 €, con una detección del 100 % de los casos de cromosomopatías (18 casos) tras la realización de pruebas invasivas, y un número de falsos positivos en el cribado (únicamente CC1T) de 83 (se detectaron 101 casos de riesgo elevado en el CC1T y finalmente solo 18 fueron confirmados en las pruebas invasivas).

En el año 2019 el coste fue de 426 250 € con una tasa de detección del 100 % de cromosomopatías (16 casos) y un número de falsos positivos en el cribado (CC1T + PPNI) de 15 (14 por CC1T de alto riesgo y uno en el PPNI), que fueron descartados tras la realización de las pruebas invasivas. En la tabla 3 se muestra la comparación final de resultados entre ambas estrategias de cribado.

Tabla 3. Comparación entre el cribado habitual con CC1T de 2018 y cribado contingente de 2019.

	Cribado habitual con CC1T (2018)	Cribado contingente con PPNI (2019)
Total de la muestra	3355	3251
Riesgo elevado en el CC1T	101	30
Riesgo intermedio en el CC1T	-	65
PPNI	20	88
Pruebas invasivas por cribado +		
Amniocentesis	29	0
Biopsia corial	72	30
Total	101	30
Coste del CC1T (120€/caso)	402 600 €	390 120 €
Coste del PPNI (265€/caso)	5300 €	23 320 €
Costes de pruebas invasivas		
Amniocentesis	17 690 €	-
Biopsia corial	30 744 €	12 810 €
Total	48 434 €	12 810 €
Casos detectados de cromosomopatías	18/18	16/16
Falsos positivos	83	15
Coste total del cribado	456 334 €	426 250 €
Diferencia	+ 30 084 € en 2018	

CC1T: cribado combinado de primer trimestre;

PPNI: prueba prenatal no invasiva.

## DISCUSIÓN

A raíz del descubrimiento de la presencia de ADN fetal en sangre materna se han realizado numerosos estudios que han permitido establecer a la PPNI como una prueba de clara utilidad para el cribado de aneuploidías, especialmente para las T21, T18 y T13 en poblaciones de riesgo (8 – 10). Sin embargo,

todos los estudios analizados parecen coincidir en que, a pesar de los buenos resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad, no son suficientes para considerar la prueba como diagnóstica, ya que el ADN circulante corresponde al trofoblasto y puede albergar en ocasiones mosaicismos confinados a la placenta (11). Por ello, los resultados positivos obtenidos en la PPNI deben confirmarse con la realización de pruebas invasivas (8 – 12).

El análisis realizado sobre la implementación de la PPNI en el Hospital Universitario Virgen Macarena es acorde con lo que refleja la literatura científica sobre el uso de esta prueba en el proceso de cribado de forma prenatal de las aneuploidías. La implementación de esta prueba como cribado contingente ha reducido notablemente el número de pruebas invasivas realizadas, disminuyendo así las complicaciones derivadas de estas, siendo la más trascendente la pérdida fetal (13, 14). De esta forma, se ha podido comparar los resultados obtenidos en este estudio con otros, publicados tanto a nivel nacional como internacional, que analizan los resultados y costes tras la implementación de la PPNI.

Entre la literatura médica publicada en España, destaca el estudio realizado por Catalina y cols. (15) en el que analizaron los datos tras la implementación de la PPNI como cribado contingente en 2018 y los comparan con el cribado habitual del año anterior. No obstante, el análisis incluye únicamente los seis primeros meses del año 2018 y las indicaciones propuestas para la realización de la PPNI no se ajustan a las propuestas por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) ni por el SAS, por lo que los datos contrastan con los obtenidos en este estudio. De esta forma, en la investigación de Catalina y cols. (15) no se objetiva un descenso en el número de pruebas invasivas realizadas, aunque sí se observa un cambio en la indicación de estas. Además, consideraron como riesgo intermedio los que están comprendidos entre 1:101 y 1:1000, lo que podría suponer mayores tasas de detección al

englobar mayor número de gestantes. La estrategia seguida por el SAS parece más costo-efectiva, pues los datos que se presentan en este estudio han demostrado tasas de detección similares con un coste inferior, al realizar la PPNI a un grupo más reducido de gestantes, ya que únicamente incluiría a aquellas con riesgo menor a 1:280 (15).

Estudios similares se han realizado en otros centros hospitalarios españoles, como el publicado por Rojas y cols. (16), en el que revisaron los datos de las pruebas invasivas y cribados combinados practicados en su área sanitaria desde el año 2005 al año 2015 y el presentado por Soto-Sánchez y cols. (17), en el que analizaron los datos desde la implementación de la PPNI en abril de 2016 hasta mayo de 2019. En ambos destaca la reducción en la realización de pruebas invasivas, disminuyendo en el primero de 200 pruebas en 2007 a 16 en 2015, gracias a la introducción, en primer lugar, del CC1T y, posteriormente, de la PPNI (16); y en el segundo, pasando de 126 pruebas invasivas en 2015 a 72 en 2018, siendo esta reducción más marcada en el caso de las amniocentesis, probablemente debido a que la biopsia corial se realiza de forma más precoz ante un resultado positivo en el cribado y que su coste de realización es menor (17). Estos datos están en consonancia con los resultados obtenidos en este estudio, en el que se objetivó una reducción en las pruebas invasivas realizadas de más del 70 % (de 101 pruebas invasivas realizadas por CC1T positivo en 2018 a 30 en 2019). También son similares los resultados del estudio realizado por Sainz y cols. (18), quienes analizaron la costo-efectividad del cribado contingente, concluyendo que esta estrategia es aceptada por el 91,2 % de las pacientes y reduce las tasas de realización de las pruebas invasivas de un 4,2 % a un 1,4 %.

En el panorama internacional también se encontraron estudios similares, como el realizado por Prefumo y cols. (19), que comparó la implementación del cribado contingente con el cribado habitual. Observaron un

incremento en la detección de trisomías del 3 % y, al igual que este estudio, se observa una reducción del número de pruebas invasivas (hasta en un 71 %) y una disminución en los costes del 22 %. Miltoft y cols. (20) también compararon las dos estrategias de cribado, realizando la PPNI en aquellas pacientes con riesgo entre 1:100 y 1:1000. Afirmaron que este tipo de cribado reduce significativamente el número de pruebas invasivas sin perder la sensibilidad de la prueba.

Analizando el marco económico, parece acertado comentar, según los diversos estudios y con apoyo en los resultados obtenidos en este estudio, que la aplicación de la PPNI supone un ahorro gracias a la disminución de las pruebas invasivas (16, 17, 19). Así, Soto-Sánchez y cols. (17) estimaron un ahorro en tres años de unos 70 200 €, Rojas y cols. (16) observaron una disminución de los costes desde 60 000 en 2007 a 18 000 en 2015 y Prefumo y cols. (19) reportaron una reducción de los costes en su estudio de 18 941 058 €, mientras que en este estudio se observó un ahorro de 30 084 € en un año. Por otro lado, Sainz y cols. (18) afirmaron que el cribado contingente supone un coste similar al habitual, aunque no tiene en cuenta los costes indirectos derivados de la realización de las distintas pruebas. Por ello, se debe considerar que es posible que el precio de la realización de las pruebas invasivas y de la PPNI sea mayor de lo plasmado en este estudio, ya que no es posible conocer el verdadero valor de su realización al no haber podido recoger costes indirectos derivados de las pruebas y la asistencia a las pacientes. Los propuestos son un coste total para la amniocentesis y biopsia corial de 610 € y 427 € respectivamente, así como de 265 € por cada PPNI. Sin embargo, estos precios, al ser difíciles de objetivar, varían mucho en la literatura (15 – 18). Por ejemplo, en el estudio de Catalina y cols. (15) estimaron un coste medio por prueba invasiva de 1000 € y por PPNI de 299 € (15), similar al propuesto por Soto - Sánchez y cols. (17), de 300 € por PPNI y 900 € por prueba invasiva. Para Rojas y cols. (16),

el coste estimado de la PPNI fue en un principio de 450 €, aunque en apenas un año se redujo a 350 €. Por otro lado, Sainz y cols. (18) propusieron 260 € por prueba invasiva y 310 € por PPNI. Estos últimos datos están en concordancia con el precio actual de la PPNI utilizado en este análisis y con la creencia plasmada por algunos autores de que la progresiva reducción de su coste sería la variable que podría hacer costoefectiva su aplicación de forma universal (13, 14, 21).

En cuanto a las limitaciones del estudio, como ya se ha comentado, no se han tenido en cuenta los costes indirectos de las pruebas y, además, hay factores que pueden dificultar su comparación con otros estudios. El área sanitaria puede dar lugar a variaciones en los datos, pues a mayor número de pacientes mayor probabilidad de aneuploidías; igualmente, que una población más envejecida tendrá mayor probabilidad de tener pacientes con cribado positivo y tributarias de realizar la PPNI. Además, se debe tener en cuenta también los periodos de análisis, pues son muy variables entre los estudios disponibles y pueden dar lugar a comparaciones erróneas. Por otro lado, entre las principales fortalezas del estudio, destaca que se ha realizado a partir de datos reales obtenidos de la población de un área sanitaria de un hospital público, reflejando de forma cierta las tasas de aneuploidías detectables en primer trimestre, así como la aceptación de la población a las distintas pruebas disponibles, por lo que puede servir de base a futuros estudios extrapolables a la población general.

## CONCLUSIONES

La implementación de la PPNI en la cartera de servicios de la sanidad pública ha supuesto un gran avance en el diagnóstico precoz de cromosomopatías, ya que se trata de una prueba inocua y con una alta sensibilidad y valor predictivo negativo. Actualmente,



se realiza un cribado contingente, pues esta prueba se indica únicamente en pacientes con resultado de riesgo intermedio de cromosopatías en el cribado combinado o bien que presentan antecedente de aneuploidías en gestaciones previas. Sin embargo, aún no se considera la técnica de cribado universal por su alto coste, que hace que no sea eficiente en un sistema público de salud. Con este estudio, se expone que, pese a esta circunstancia, el cribado contingente, realizando en determinados casos PPNI, es más costo-efectivo que el clásico, en el que se realizaba únicamente CCIT y en casos de alto riesgo pruebas invasivas. Por tanto, con la implementación de la PPNI se logra reducir gastos a largo plazo y evitar realizar pruebas invasivas innecesarias y sus riesgos consecuentes, principalmente el de pérdida fetal.

#### Sin conflictos de interés.

#### REFERENCIAS

1. Sistema Andaluz de Salud. Programa Andaluz para el Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC) [Internet]. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2009 [consulta 14 de septiembre de 2022]. Disponible en: [https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-pdf\\_publicacion/2021/DocPACAC.pdf](https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-pdf_publicacion/2021/DocPACAC.pdf).
2. Servicio Andaluz de Salud. Actualización del Programa Andaluz para el Cribado de Anomalías Congénitas. Incorporación del Test Prenatal No Invasivo o estudio de ADN fetal en sangre materna [Internet]. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2019 [consulta 14 de septiembre de 2022]. Disponible en: [https://sanac.org/images/site/boletines/ADN\\_FETAL\\_Instrucciones\\_240519-1.pdf](https://sanac.org/images/site/boletines/ADN_FETAL_Instrucciones_240519-1.pdf)
3. Stroun M, Anker P, Maurice P, Lyautey J, Lederrey C, Beljanski M. Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients. *Oncology*. 1989;46(5):318–322. DOI: 10.1159/000226740.
4. Dennis Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CWG, *et al*. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997;350(9076):485–487. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)02174-0.
5. Pérez-Pedregosa J, Paredes Ros B, Calles Hernandez LC, Izquierdo López L, Cabrillo Rodríguez E, Hurtado Caballero IV, *et al*. Cribado prenatal no invasivo de aneuploidías mediante análisis de ADN fetal en sangre materna. *Prog Obstet Ginecol*. 2015;58(3):113-117. DOI: 10.1016/j.pog.2014.11.013.
6. García García A, Cerdá Mota T, Ascunce Elizaga N, coordinadoras. Implantación y Evaluación de Programas Poblacionales de Cribado [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2006 [consulta 14 de septiembre de 2022]. Disponible en: [https://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/monografia3\\_cribado.pdf](https://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/monografia3_cribado.pdf)
7. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.
8. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG*. 2017;124(1):32-46. DOI: 10.1111/1471-0528.14050.
9. Badeau M, Lindsay C, Blais J, Nshimyumukiza L, Takwoingi Y, Langlois S, *et al*. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011767. DOI: 10.1002/14651858.CD011767.pub2.
10. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(3):302-14. DOI: 10.1002/uog.17484.
11. Benn P, Borrel A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, *et al*. Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn*. 2015. 35, 725–734. DOI: 10.1002/pd.4608
12. Gil MM, Galeva S, Jani J, Konstantinidou L, Akolekar R, Plana MN, *et al*. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):734-742. DOI: 10.1002/uog.20284

13. Nshimyumukiza L, Menon S, Hina H, Rousseau F, Reinharz D. Cell-free DNA noninvasive prenatal screening for aneuploidy versus conventional screening: A systematic review of economic evaluations. *Clin Genet*. 2018;94(1):3–21. DOI: 10.1111/cge.13155.
14. García-Pérez L, Linertová R, Álvarez-de-la-Rosa M, Bayón JC, Imaz-Iglesia I, Ferrer-Rodríguez J, *et al*. Cost-effectiveness of cell-free DNA in maternal blood testing for prenatal detection of trisomy 21, 18 and 13: a systematic review. *Eur J Heal Econ*. 2018;19(7):979–991 DOI: 10.1007/s10198-017-0946-y
15. Catalina Coello M, García Mangas MJ, Vázquez González R, Herrador García I, Álvarez Blanco A. Análisis del test prenatal no invasivo desde su inclusión en nuestra cartera de servicios en enero de 2018. *Nuevo Hosp*. 2018 [consulta 14 de septiembre de 2022]; 14(3):13-17 Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/CAZamora/es/publicaciones/revista-nuevo-hospital-2018/nuevo-hospital-2018-octubre-xiv-3/nuevo-hospital-2018-febrero-xiv-1-numero-completo.ficheros/1201149-NUEVO>
16. Rojas Pérez-Ezquerria B, Aragón Sanz MA, Tapia Lanuza A, Guardia Dodorico L, Maduta T, García Lasheras AJ. Incorporación de los test no invasivos de diagnóstico prenatal al cribado de cromosopatías fetales. *Gest y Eval Cost Sanit*. 2016;17(3):245-254. DOI: 10.4067/S0717-75262015000300006.
17. Soto-Sánchez EM, López-Gorosabel C, Ibáñez-Santamaría AB, Lagarejos-Bernardo S, Hernández Aguado JJ. Resultados después de la implementación del test de DNA fetal libre circulante en sangre materna (DNA-1c) para cribado de cromosopatías fetales. *ARS Med*. 2019;44:18–23. DOI: 10.11565/arsmed.v44i4.1588.
18. Sainz JA, Torres R, Peral I. Clinical and Economic Evaluation after Adopting Contingent Cell-Free DNA Screening for Fetal Trisomies in South Spain. *Fetal Diagn Ther* 2020;1-8. DOI: 10.1159/000508306.
19. Prefumo F, Paolini D, Speranza G, Palmisano M, Dionisi M, Camurri L. The contingent use of cell-free fetal DNA for prenatal screening of trisomies 21, 18, 13 in pregnant women within a national health service: A budget impact analysis. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218166. DOI: 10.1371/journal.pone.0218166.
20. Miltoft CB, Rode L, Ekelund CK, Sundberg K, Kjærgaard S. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51(4):470-479. DOI: 10.1002/uog.17562.
21. Zhang W, Mohammadi T, Sou J, Anis AH. Cost-effectiveness of prenatal screening and diagnostic strategies for Down syndrome: A microsimulation modeling analysis. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225281. DOI: 10.1371/journal.pone.0225281.

Recibido: 21 de noviembre de 2021

Aprobado: 3 de agosto de 2022