

MEMORIA Experiencia Candidata

1. ESTRATEGIA A LA QUE SE PRESENTA

Estrategia de Salud Reproductiva en el SNS

2. TÍTULO DE LA EXPERIENCIA

Implantación del ADN fetal libre en sangre materna en el cribado prenatal de anomalías cromosómicas en el Servicio Cantabro de Salud

Enlace a sitio web (si procede): www.saludcantabria.es

3. DATOS DE LA ENTIDAD Y PERSONA RESPONSABLE

- **CCAA:** Cantabria
- **Nombre de la entidad:** Gobierno de Cantabria. Consejería de Sanidad. Dirección General de Salud Pública
- **Domicilio social (incluido Código Postal):** C/ Federico Vial 13, 39009 Santander
- **Persona titular de la Dirección o Gerencia de la entidad responsable.**
 - Nombre y apellidos: Virginia Ruiz Camino
 - E-mail: dgsalud@cantabria.es
 - Teléfonos: 942207647
- **Datos de contacto de la persona técnica responsable de la candidatura¹:**
 - Nombre y apellidos: Mar Sánchez Movellan
 - E-mail: sanchez_mm@cantabria.es
 - Teléfonos: 942207658

4. DATOS DEL RESTO DEL EQUIPO RESPONSABLE DE LA CANDIDATURA

Nombre y apellidos	E-mail	Teléfono	Puesto de trabajo	Entidad
Juan José Montero Fanjul	montero@humv.es	942202587	Hospital U. Marqués de Valdecilla	Servicio Cantabro de Salud
Clara Esparza del Valle	cesparza@humv.es	942202961	Hospital U. Marqués de Valdecilla	Servicio Cantabro de Salud
Teresa Martínez Merino	genmmt@humv.es	942202648	Hospital U. Marqués de Valdecilla	Servicio Cantabro de Salud

Jesús Mazaira Salcedo	mazairas@yahoo.es	942847400	Hospital Sierrallana	Servicio Cantabro de Salud
Isabel Calvo González	isacg7@hotmail.com	942638500	Hospital de Laredo	Servicio Cantabro de Salud
Asunción Azofra Olave	asuncion.azofra@scsalud.es	942223550	Atención Primaria	Servicio Cantabro de Salud

5. ÁMBITO DE INTERVENCIÓN

	Estatal
X	Comunidad Autónoma
	Provincial
	Municipal
	Área de Salud (sector, distrito, comarca, departamento...)
	Zona básica de salud
	Otro (especificar):

6. PERÍODO DE DESARROLLO

- **Fecha de inicio:** Diciembre 2016
- **Actualmente en activo:** Si
- **Prevista su finalización:** NO

7. LÍNEA DE ACTUACIÓN

ÁREA ESTRATÉGICA (línea de actuación) ²	Estrategia de Salud Reproductiva
	2. Mejora de la calidad asistencial en la atención durante el embarazo

8. ANÁLISIS DE SITUACIÓN

El **Programa de Detección Prenatal de Anomalías Cromosómicas** (PDPAC) puesto en marcha por la Consejería de Sanidad en el Servicio Cántabro de Salud (SCS) en 2011, ha conseguido mejorar la detección de dichas anomalías, reduciendo paralelamente y de manera significativa el número de pruebas invasivas (amniocentesis). La implantación de este Programa fue reconocido como *Buena Práctica en el Sistema Nacional de Salud* en la convocatoria de 2015.

Sin embargo, según datos de 2016, todavía había un 3% de falsos positivos en el cribado, que generaban la realización de pruebas invasivas innecesarias con sus consecuentes efectos adversos. Por todo ello, se hizo necesario introducir nuevas estrategias para seleccionar aún mejor las gestantes de alto riesgo de aneuploidía fetal a las que debe ofrecerse una amniocentesis, a través del estudio de ADN fetal extracelular (ADNfe) en sangre materna.

En la actualidad conocemos que existen fragmentos de ADNfe en la sangre materna de procedencia placentaria, que se pueden analizar para determinar el número de copias de determinados cromosomas fetales (21, 18, 13, X e Y). Según la literatura, es posible aislar ADNfe en sangre materna a partir de la 5ª semana de embarazo. Para su realización se requiere únicamente la extracción de sangre materna periférica y su procesamiento mediante amplificación e identificación del ADNfe, a través de diferentes técnicas de genética molecular.

Este estudio según las últimas evidencias, tiene una alta sensibilidad y especificidad para establecer el riesgo de las principales trisomías fetales, con una tasa de detección para la trisomía 21 de un 99,0%, y una tasa de falsos positivos del 0,08%, y una tasa de detección para las trisomías 18 y 13 del 96,8 y el 92,1%, y con una tasa de falsos positivos del 0,15 y el 0,20%, respectivamente.

Los datos publicados indican por tanto que, como método de cribado, el estudio del ADNfe tendría una tasa de detección superior y una tasa de falsos positivos inferior al Cribado Combinado de primer trimestre. Sin embargo, uno de los aspectos más limitantes y controvertidos en la actualidad es el elevado coste, así como determinar qué población puede beneficiarse de la prueba de forma que sea coste-efectiva, dado que la mayoría de los estudios publicados se han realizado en población de alto riesgo de trisomía 21, 18 y 13 y es en esta población donde está bien establecida la indicación de este estudio en sustitución del procedimiento invasivo. Según el último Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de 2016 sobre el *Análisis de ADN fetal en sangre materna para la detección de trisomías 21, 18 y 13*, se recomienda que la introducción del ADNfe debería quedar limitada, como prueba de cribado prenatal contingente o de segunda línea, a las mujeres con embarazos únicos en las que previamente se haya establecido un riesgo alto de trisomía fetal en cromosomas T21, T18 o T13. Indicando además que es necesario acordar protocolos consensuados que definan los criterios de indicación de la prueba: la definición de riesgo alto o umbral de riesgo a partir del cual se recomienda, las circunstancias en las que se desaconseja la prueba, la limitación de las determinaciones a aquellas anomalías fetales en T21, T18 y T13 o el consejo genético.

Sin olvidar, que el estudio de ADNfe en la sangre materna, es un método de cribado no invasivo avanzado de aneuploidía, que requiere de confirmación diagnóstica mediante una prueba invasiva en caso de resultado positivo.

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones y conscientes además de que un número importante de gestantes con indicación de amniocentesis controladas en nuestro servicio de salud en 2015, se estaban realizando esta prueba genética fuera del sistema sanitario público y sin los

criterios adecuados en base a la evidencia científica disponible en ese momento, se comenzó en 2016 el proceso para la implantación de cribado ADN fetal en sangre materna en el SCS, como estrategia para reducir la práctica de pruebas invasivas innecesarias y sus efectos adversos, en el contexto del PDPAC.

9. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Reducir las técnicas invasivas y sus efectos adversos, ofreciendo un estudio de ADNfe en sangre materna a gestantes con alto riesgo de trisomía 21, 18 y 13.

Objetivos específicos:

- Reducir el número de amniocentesis.
- Reducir el número de pérdida de fetos sanos postpunción.

10. CONTEXTO Y POBLACIÓN DIANA

El cribado contingente mediante ADN fetal en sangre materna está implantado en la actualidad en todo el SCS y su población diana en el momento actual son las gestantes de alto riesgo de trisomía 21, 18 y 13, es decir aquellas que cumplen alguna de las siguientes indicaciones:

1. Gestante con cribado combinado del primer trimestre de riesgo alto ($\geq 1/270$), siempre que:
 - Sea una gestación única (En la gestación gemelar, dada la menor sensibilidad de la prueba y los distintos tipos de gestación, se individualizará cada caso).
 - No exista malformación mayor ecográfica fetal.
 - La translucencia nucal esté en el rango de valores normales.
2. Gestante con embarazo previo con aneuploidías en los cromosomas 21,18 o 13.
3. Gestante y/o pareja portadora de anomalía cromosómica equilibrada, en la que estén implicados los cromosomas 21 y/o 13.
4. Gestante con edad ≥ 38 años en la que se acredite que no ha sido posible, por razones clínicas, realizar o completar el cribado combinado del 1º trimestre.
5. Gestante con marcadores ecográficos de alto riesgo de trisomía 21 en la ecografía del 2º trimestre.

11. METODOLOGÍA

Para la implantación del ADN fetal en sangre materna en el SCS se han seguido las siguientes fases:

FASE 1: PROCESO DE IMPLANTACIÓN

- Enero- marzo 2016:
 - Acuerdo de Comisión de Seguimiento del *Programa de Detección Prenatal de Anomalías Cromosómicas* para la introducción del estudio de ADNfe en sangre materna en el cribado

de aneuploidias, en base a las recomendaciones de la evidencia disponible hasta ese momento.

- Elaboración del *Protocolo para la detección de aneuploidias en ADN fetal libre en sangre materna* en el SCS, donde se establecieron las condiciones para la aplicación clínica de este tipo de cribado como estrategia para reducir la práctica de pruebas invasivas innecesarias y sus efectos adversos.
 - Realización del informe de impacto económico que supondría la implantación del mismo.
 - Elaboración del documento de Consentimiento Informado para las gestantes a las que se ofrece esta prueba, dado que el obligado al tratarse de una prueba genética.
 - Aprobación del Protocolo por la Comisión de Seguimiento del *Programa de Detección Prenatal de Anomalías Cromosómicas*, la Dirección General de Salud Pública y la Gerencia del SCS.
- Marzo-octubre 2016:
 - Adecuación de la herramienta informática del Programa de cribado prenatal (SsdwLab6) que gestiona el PDPAC para la recogida del resultado del estudio de ADN fetal y de los indicadores de evaluación.
 - Designación del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, como centro que centralizará el estudio y su financiación.
 - Elaboración del pliego técnico del Concurso abierto para la contratación del laboratorio externo donde se realizará esta prueba y su publicación en el BOC (4 agosto 2016), al no se disponer de este estudio en el SCS, y teniendo en cuenta además que el volumen de muestras/año es pequeño.
 - Valoración de las ofertas presentadas al Concurso y adjudicación del laboratorio: MIMGenetics.
 - Coordinación con MIMGenetics para el envío de muestras y recepción de los informes a través de la plataforma informática establecida para tal fin.
 - Noviembre-diciembre 2016:
 - Revisión del Protocolo inicial, a la luz de las nuevas publicaciones surgidas desde su aprobación y cierre del mismo.
 - Difusión del Protocolo a los profesionales implicados:

Gerencia	Profesionales	Difusión
Atención Primaria	Matronas Atención Primaria	23 de noviembre de 2016
Hospital Sierrallana	Obstetricia y Ginecología	25 de noviembre de 2016
Hospital U. Marqués de Valdecilla	Obstetricia y Ginecología, Genética, Análisis Clínicos	28 de noviembre de 2016
Hospital de Laredo	Obstetricia y Ginecología	29 de noviembre de 2016

- Comienzo de ejecución del *Protocolo para la detección de aneuploidias en ADN fetal libre en sangre materna* el 30 noviembre 2016.

FASE 2: EVALUACIÓN DE LA IMPLANTACIÓN

- Septiembre de 2018 a abril 2019:
 - Realización de la evaluación de la implantación de *Protocolo para la detección de aneuploidias en ADN fetal libre en sangre materna*, del periodo comprendido entre el 30 de noviembre de 2016 y el 31 de diciembre de 2017.

- Elaboración del informe de la evaluación del Protocolo.
- Aprobación del mismo por la Comisión de Seguimiento del PDPAC.
- Difusión de resultados de la evaluación a los profesionales implicados.
- Actualización del *Protocolo para la detección de aneuploidías en ADN fetal libre en sangre materna* a la luz de los resultados de la evaluación realizada, para redefinir el objetivo general e incluir otras indicaciones no contempladas en el documento de 2016.

12. EVALUACIÓN

Se ha evaluado la implantación del *Protocolo para la detección de aneuploidías en ADN fetal libre en sangre materna*, el periodo comprendido entre 30 de noviembre de 2016 al 31 de diciembre de 2017, y en él se han incluido las gestantes que cumplieran alguna de las siguientes condiciones:

- Gestantes con cribado combinado del 1º trimestre completado, cuya extracción de sangre para la bioquímica se haya realizado en el periodo de estudio.
- Gestantes sin cribado combinado 1º trimestre o con cribado no completado, cuya extracción de sangre para la determinación de ADN fetal libre en sangre materna se haya realizado en el periodo de estudio.

El Protocolo de 2016 establecía realizar este estudio en las siguientes situaciones:

1º. Gestante con cribado combinado del primer trimestre de riesgo alto ($\geq 1/270$), siempre que:

- o Sea una gestación única (En la gestación gemelar, dada la menor sensibilidad de la prueba y los distintos tipos de gestación, se individualizará cada caso).
- o No exista malformación mayor ecográfica fetal.
- o La translucencia nucal esté en el rango de valores normales.

2º. Gestante con embarazo previo con aneuploidías en los cromosomas 21,18 o 13.

3º. Gestante y/o pareja portadora de anomalía cromosómica equilibrada. En este caso, deberá individualizarse el asesoramiento según la anomalía.

• INDICADORES

- Gestantes/fetos con cribado combinado del 1º trimestre completado.
- Gestantes con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto.
- Fetos con cribado combinado 1º trimestre con riesgo alto.
- Gestantes con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto, que acuden a la consulta para asesoramiento genético.
- Gestantes con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto, que acuden a la consulta para asesoramiento genético a las que se ofrece ADN fetal.
- Gestantes con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto, que acuden a la consulta para asesoramiento genético a las que se ofrece ADN fetal y rechazan el estudio.
- Gestantes con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto, que acuden a la consulta para asesoramiento genético a las que se ofrece ADN fetal y aceptan el estudio.
- Gestantes con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto, a las que se ofrece ADN fetal y aceptan el estudio: Resultados del estudio de ADN fetal (Riesgo bajo, alto y No resultado).
- Gestantes con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto, con resultado de ADN fetal de riesgo alto, a las que se realiza prueba invasiva para confirmar resultado.

- Gestantes con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto, con resultado de ADN fetal de riesgo alto en las que se confirma T21, T18 o T13 mediante prueba diagnóstica.
- Gestantes a las que se indica estudio de ADN fetal por otros motivos diferentes al cribado combinado del 1º trimestre de riesgo alto.
- Resultado del estudio de ADN fetal en función de la indicación del mismo.
- Porcentaje de indicaciones de ADN fetal que se ajustan al Protocolo.
- Numero de amniocentesis e indicación de las mismas y pérdidas de fetos sanos postpunción.
- Estimación del coste económico de la introducción de ADN fetal libre en sangre materna.

● **RESULTADOS.**

1- **Gestantes/fetos con cribado combinado del 1º trimestre completado**

Año	Gestantes	Fetos
2016	612	625
2017	3.538	3.605
TOTAL	4.150	4.230

2- **Gestantes/fetos con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto**

Año	Gestantes riesgo alto	Fetos riesgo alto
2016	23	24
2017	135	138
TOTAL	158	162

3- **Porcentaje de gestantes/fetos con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto**

Año	Gestantes cribadas			Fetos cribados		
	Total Gestantes	Gestantes riesgo alto	% Gestantes riesgo alto	Total fetos	Fetos riesgo alto	% Fetos riesgo alto
2016	612	23	5,20	625	24	3,84
2017	3.538	135	3,81	3.605	138	3,82
TOTAL	4.150	158	3,80	4.230	162	3,82

Todas gestantes con cribado combinado de riesgo alto fueron remitidas a la consulta de asesoramiento genético del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

4- Gestantes con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto que acuden a la consulta para asesoramiento genético

Año	Gestantes riesgo alto	Gestantes riesgo alto que acuden a la Consulta Genética	% Gestantes de riesgo alto que acuden a la consulta de Genética
2016	23	22	95,65
2017	135	130	96,29
TOTAL	158	152	96,20

En algunos casos, las gestantes no acuden la consulta de asesoramiento genético por que han tenido un aborto espontaneo antes de la cita.

5- Gestantes con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto, que acuden a consulta de asesoramiento genético a las que se ofrece ADN fetal

Año	Gestantes con riesgo alto que acuden a la consulta Genética	Gestantes con riesgo alto a las que se ofrece ADN fetal	% Gestantes con riesgo alto a las que se ofrece ADN fetal
2016	22	20	90,90
2017	130	98	75,38
TOTAL	152	118	77,63

El motivo por el cual no se ofrece ADN fetal a las gestantes, es principalmente por presentar alguna anomalía ecográfica fetal asociada, lo que conlleva la indicación directa de una prueba invasiva diagnóstica (amniocentesis).

6- Gestantes con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto, que acuden a consulta de asesoramiento genético a las que se ofrece ADN fetal y rechazan el estudio

A las gestantes que cumplen las indicaciones establecidas en el Protocolo se ofrece como primera opción el estudio de ADNfe en sangre materna y se les facilita la información adecuada sobre el test. De igual manera se les ofrece la opción de realizar una amniocentesis, en el caso de que no desee el estudio de ADN fetal.

Año	Gestantes riesgo alto a las que se ofrece ADN fetal	Gestantes riesgo alto a las que se ofrece ADN fetal y rechazan el estudio	% Gestantes riesgo alto que rechazan el ADN fetal
2016	20	1	5,00
2017	98	12	12,24
TOTAL	118	13	11,01

Las gestantes que rechazan el estudio de ADN fetal, generalmente optan directamente por la realización de amniocentesis.

- 7- Gestantes con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto, que acuden a consulta de asesoramiento genético a las que se ofrece ADN fetal y aceptan el estudio

Año	Gestantes riesgo alto a las que se ofrece ADN fetal	Gestantes riesgo alto a las que se ofrece ADN fetal y aceptan el estudio	% Gestantes riesgo alto que aceptan el ADN fetal
2016	20	19	95,00
2017	98	86	87,75
TOTAL	118	105	88,98

- 8- Gestantes con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto, a las que se ofrece ADN fetal y aceptan el estudio: Resultado del estudio de ADN fetal (Riesgo bajo, alto y No resultado)

Tipo de riesgo ADN fetal	Estudio de ADN fetal sangre materna			
	Año 2016 Nº= 19	Año 2017 Nº= 86	TOTAL	
			Nº=105	%
Riesgo bajo T21 o T18-13	17	83	100	95,23
Riesgo alto T21	2	2	4	5,71
Riesgo alto T18-13		0	0	0
No Resultado después de la 2º extracción		1	1	0,95

- 9- Gestantes con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto, con ADN fetal de riesgo alto o no resultado después de la 2º extracción, a las que se realiza prueba invasiva para confirmar resultado

Tipo de riesgo ADN fetal	Amniocentesis. Año 2016 y 2017 (Nº= 5)			
	Se realiza amniocentesis		No se realiza amniocentesis	
	Nº	%	Nº	%
Riesgo alto para T21	4	100	0	
No Resultado después de la 2º extracción	1	100	0	

10- Gestantes con cribado combinado del 1º trimestre completado con riesgo alto, con ADN fetal de riesgo alto o no resultado después de la 2º extracción, en las que se confirma la anomalía genética

ADN fetal y tipo de riesgo con prueba invasiva	Resultado del estudio genético. Año 2016 y 2017 (Nº= 5)			
	Se confirma T21		No se confirma T21	
	Nº	%	Nº	%
Riesgo alto T21	4	100	0	0
No Resultado después de la 2º extracción	0	0	1	100

11- Gestantes en las que se indica el estudio de ADN fetal por otras causas y aceptan el estudio

Indicación ADN fetal por otras causas	Gestantes con otras indicaciones ADN fetal Año 2016 y 2017 (Nº= 40)	
	Nº	%
Gestantes con CC de riesgo bajo y antecedentes de cromosomopatía	19	47,5
Gestante sin CC o no completado, con edad ≥ 38 años y edad gestacional ≥ 14 semanas	13	32,5
Gestantes con CC de riesgo bajo y marcadores ecográficos de cromosomopatía	6	15
Gestante con CC de riesgo bajo portadora ella o su pareja de una anomalía cromosómica	2	5

CC: Cribado combinado 1º trimestre

De las indicaciones de ADN fetal por otras causas (que no sea cribado combinado del 1º trimestre de riesgo alto), el 47,50% fueron por gestantes con cribado combinado 1º trimestre de riesgo bajo con antecedentes de embarazo previo con aneuploidias en los cromosomas 21,18 o 13.

En el 32,50% la indicación fue por gestantes sin cribado combinado del 1º trimestre o no completado, con edad ≥ 38 años y edad gestacional ≥ 14 semanas, que según el *Protocolo para la detección de aneuploidias en ADN fetal libre en sangre materna*, se seguiría la

indicación establecida en el PDPAC, donde se indica que a estas gestantes se realizará directamente una amniocentesis. Y aunque en principio estas indicaciones no se ajustaron al Protocolo, una vez puesto en marcha, el grupo de trabajo consideró que también podrían ser subsidiarias de este tipo de estudio.

La indicación de estudio de ADN fetal en gestantes con cribado combinado del 1º trimestre de riesgo bajo y marcadores o hallazgos ecográficos de cromosomopatía en diferentes semanas de gestación se realizó en un 15%.

12- Gestantes en las que se indica estudio de ADN fetal por otras causas y aceptan el estudio: Resultados del estudio de ADN fetal (Riesgo bajo, alto y No resultado)

Indicación del estudio de ADN fetal en sangre materna	Gestantes a las que se ha realizado estudio ADN fetal por otras causas. Resultado ADN fetal. Año 2016-2017 (Nº=40)							
	Riesgo bajo T21 y T18-13		Riesgo alto T21		Riesgo alto T18-13		No Resultado después de la 2º extracción	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Gestantes con CC de riesgo bajo y antecedentes de cromosomopatía	19	100	0		0		0	
Gestante sin CC o no completado, con edad ≥ 38 años y edad gestacional ≥14 semanas	12	92,30	1	7,69	0		0	
Gestantes con CC de riesgo bajo y marcadores ecográficos de cromosomopatía	6	100	0		0		0	
Gestante con CC de riesgo bajo, portadora ella o su pareja de una anomalía cromosómica	2	100	0		0		0	

CC: Cribado combinado 1º trimestre

13- Gestantes en las que se indica estudio de ADN fetal por otras causas, con resultado de ADN fetal de riesgo alto, a las que se realiza prueba invasiva para confirmar resultado

Indicación de ADN fetal y riesgo alto para T21	Amniocentesis. Año 2016 y 2017 (nº=1)			
	Se realiza amniocentesis		No se realiza amniocentesis	
	Nº	%	Nº	%

Gestante sin CC o no completado, con edad ≥ 38 años y edad gestacional ≥ 14 semanas y riesgo alto ADN fetal para T21	1	100	0	
--	---	-----	---	--

CC: Cribado combinado 1º trimestre

14- Gestantes en las que se indica estudio de ADN fetal por otras causas, con resultado de ADN fetal de riesgo alto, y confirmación de la anomalía genética

Indicación de ADN fetal y riesgo alto para T21	Resultado del estudio genético Año 2016 y 2017 (Nº=1)			
	Se confirma T21		No se confirma T21	
	Nº	%	Nº	%
Gestante sin CC o no completado, con edad ≥ 38 años y edad gestacional ≥ 14 semanas y riesgo alto ADN fetal para T21	1	100	0	

CC: Cribado combinado 1º trimestre

13- Pérdida de fetos sanos postpunción (Amniocentesis)

El total de amniocentesis realizadas a las gestantes objeto de estudio fue de 6, de ellas solo hubo un feto sin anomalías cromosómicas, cuya gestación evoluciono sin complicaciones. Por lo tanto, no ha habido ninguna pérdida de fetos sanos postpunción.

14- Total de gestantes a las que se ha realizado estudio de ADN fetal e indicaciones del mismo

Indicación del estudio de ADN fetal en sangre materna	Total de gestantes a las que se realiza estudio ADN fetal Año 2016 y 2017 (Nº= 145)	
	Nº	%
Gestante con CC de riesgo alto	105	72,41
Gestantes con CC de riesgo bajo y antecedentes de cromosomopatía	19	13,10
Gestante sin CC o no completado, con edad ≥ 38 años y edad gestacional ≥ 14 semanas	13	8,96
Gestantes con CC de riesgo bajo y marcadores ecográficos de cromosomopatía	6	4,13
Gestante con CC de riesgo bajo, portadora ella o su pareja de una anomalía cromosómica	2	1,37

CC: Cribado combinado 1º trimestre

15- Resultado del estudio de ADN fetal en función de la indicación del mismo

Indicación del estudio de ADN fetal en sangre materna	Total de gestantes a las que se realiza estudio ADN fetal. Resultado ADN fetal Año 2016-2017 (Nº= 145)							
	Riesgo bajo T21, T18-13		Riesgo alto T21		Riesgo alto T18-13		No Resultado en 1º test	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Gestante con CC de riesgo alto	100	95,23	4	3,80	0		1	0,95
Gestantes con CC de riesgo bajo y antecedentes de cromosopatía	19	100	0		0		0	
Gestante sin CC o no completado, con edad ≥ 38 años y edad gestacional ≥14 semanas	12	92,30	1	7,69	0		0	
Gestantes con CC de riesgo bajo y marcadores ecográficos de cromosopatía	6	100	0		0		0	
Gestante con CC de riesgo bajo, portadora ella o su pareja de una anomalía cromosómica	2	100	0		0		0	

CC: Cribado combinado 1º trimestre

16- Estimación del coste económico de la implantación del ADN fetal en sangre materna

Para valorar la estimación del coste económico que ha supuesto la implantación del estudio de ADN fetal libre en sangre materna, se han analizado solo los costes sanitarios directos del proceso diagnóstico y sus efectos adversos. Para este análisis se ha tomado como referencia, el total de embarazadas a las que se ha realizado el DNA fetal durante el periodo de estudio, que asciende a 145 gestantes y se ha realizado una comparativa entre lo que ha supuesto el coste con la implantación del de ADN fetal y lo que hubiera supuesto el coste con indicación directa de amniocentesis al no disponer de este tipo de estudio y asumiendo que todas las gestantes hubieran aceptado realizarse una amniocentesis.

Proceso	Año 2016-2017- Nº	Coste x prueba	Importe
Coste con indicación directa de amniocentesis			
Gestantes con cribado combinado de riesgo alto u otras indicaciones para prueba invasiva	145		
Consulta de genética pretest (previa a la amniocentesis)	145	318 €*	46.110 €
Consulta de ecografía con amniocentesis	145	857 €*	126.875 €
Gammaglobulina Anti-D en mujeres Rh negativas	11	61 €**	671 €
QF-PCR (en fetos con cribado ≤1/100)	24	66 €***	1.584 €

Estudios de cariotipo en líquido amniótico	145	100 €***	14.500 €
Consulta de genética postamniocentesis (Solo cariotipos anómalos)	5	159 €*	795 €
Atención a los efectos adversos (aborto postpunción: evacuación y legrado)	1	1.365 €***	1.365 €
COSTE			191.900 €
Coste con indicación de estudio de ADNfe en sangre materna			
Gestantes a las que se realiza de ADNfe por TC de riesgo alto u otras indicaciones	145		
Consultas de genética pretest (ADNfe y/o Amniocentesis)	145	318 €*	46.110 €
Estudios de ADN fetal realizados	145	289 €***	41.905 €
Consulta de genética postest para informar del resultado anómalo o no resultado de ADN fetal	6	159 €*	954 €
Gestantes con ADN fetal con resultado de riesgo alto para T21, T18-13 o No resultado	6		
Consulta de ecografía con amniocentesis para confirmación diagnóstica	6	857 €*	5.142 €
Gammaglobulina Anti-D en mujeres Rh negativas	0	61 €**	0 €
QF-PCR para confirmación diagnóstica	6	0 €* (incluido en precio del ADNfe)	0 €
Estudios del cariotipo en líquido amniótico	6	0 €* (incluido en precio del ADNfe)	0 €
Consulta de genética postamniocentesis (Solo cariotipos anómalos)	5	159 €*	795 €
Atención a los efectos adversos (aborto postpunción: evacuación y legrado)	0	1.365 €***	0 €
COSTE			94.906 €

* Orden SAN/35/2017, de 15 de diciembre, por la que se fijan las cuantías de los precios públicos de los Servicios Sanitarios prestados por el Servicio Cántabro de Salud. ** Coste referenciado por farmacia del HUMV. *** Coste referenciado por la Subdirección de Gestión Económica del Hospital U. Marqués de Valdecilla

13. CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y LECCIONES APRENDIDAS

- El porcentaje de gestantes con cribado combinado del 1º trimestre con riesgo alto que acuden a la consulta para asesoramiento genético, en las que está indicado ofrecer la determinación de ADN fetal en sangre materna es del 77,63%, lo que indica que un alto porcentaje de embarazadas se pueden beneficiar de este tipo de estudio. El 22,63% restante, son gestantes en las que el feto presenta alguna anomalía ecográfica mayor y por tanto se indica directamente la realización de una amniocentesis.
- En cuanto a la decisión de la gestante sobre la opción de realizar el ADN fetal versus amniocentesis, se aprecia que un 88,98% de gestantes optan por el estudio no invasivo, lo que pone de manifiesto la buena acogida que ha tenido este procedimiento.
- En el 72,41% de los casos, la indicación del estudio de ADN fetal fue por cribado combinado del 1º trimestre de riesgo alto y un 14,47% se indicó por antecedentes de anomalías cromosómicas en hijos/as anteriores o por ser portadora la gestante y/o su pareja una alteración cromosómica equilibrada.

- El 8,96% de los estudios de ADN fetal se indicaron en gestantes con edad ≥ 38 años y > 14 semanas de embarazo sin cribado combinado del 1º trimestre. Y si bien en estos casos la indicación según el *Protocolo para la detección de aneuploidías en ADN fetal libre en sangre materna*, era la establecida en el *Programa de Detección de Anomalías Cromosómicas*, es decir, ofertar directamente la realización de una amniocentesis, se consideró que a la luz de las evidencias actuales sí podrían ser subsidiarias también de este tipo de estudio no invasivo. Por ello, se recomendó modificar el *Protocolo para la detección de aneuploidías en ADN fetal libre en sangre materna* de 2016 para incluir esta indicación.
- La probabilidad de que una gestante con cribado combinado del 1º trimestre con riesgo alto, tenga también un estudio de ADN fetal de riesgo alto es tan solo del 5,71%.
- Se estima que el porcentaje de amniocentesis que se han podido evitar sobre el total de las que inicialmente podrían estar indicadas es del 95,87%.
- La sensibilidad del estudio de ADN fetal libre en sangre materna ha sido del 100%, ya que en todos los casos en los que se identificó riesgo alto para T21, se confirmó la alteración cromosómica en el estudio genético (Trisomía 21), si bien es cierto que el número de casos de la muestra es pequeño, por lo que se pueden establecer conclusiones definitivas.
- Por ello podemos concluir, que la implantación del estudio de ADN fetal en sangre materna está cumpliendo con los objetivos propuestos, puesto que ha reducido las amniocentesis innecesarias, y como consecuencia también el número de efectos adversos (abortos postpunción), mejorando por tanto la seguridad de la gestante. La introducción de esta prueba, además, no solo no ha incrementado el gasto, sino que su implantación supone una importante reducción de costes.
- El estudio de ADN fetal en sangre materna como prueba de cribado prenatal contingente o de segunda línea, en embarazos en los que previamente se haya establecido un riesgo alto de trisomía fetal en cromosomas T21, T18 o T13, cumple criterios de calidad (innovación, eficacia, sostenibilidad, etc) para que pueda ser replicada y transferida a otros contextos sanitarios.

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, y su adaptación a la Normativa Europea en materia de protección de datos personales, le informamos que los datos facilitados en la ficha podrán ser incorporados a ficheros necesarios para la gestión de esta convocatoria, así como al buscador o plataforma de difusión de las experiencias seleccionadas y clasificadas como Buenas Prácticas en el Sistema Nacional de Salud. Por tanto, al rellenar esta ficha, se da consentimiento institucional y personal para que los datos recogidos en la misma sean recopilados y procesados para ser incluidos en la base de datos que alimenta en su momento el buscador o plataforma de difusión del Catálogo de BBPP del SNS a través de la página Web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.