

## Traducción del artículo Benefits of contingent screening vs primary screening by cell-free DNA testing: think again

Nombre revisor: Esther Pérez Carbajo.

### ARTÍCULO ORIGINAL

Oepkes D, Bartha JL, Schmid M, Yaron Y. Benefits of contingent screening vs primary screening by cell-free DNA testing: think again. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 May; 47(5):542-5.

PMID: 26415101

### RESUMEN DEL ARTÍCULO

La evolución de los test prenatales para el screening de aneuploidia ha evolucionado incrementándose su exactitud en el diagnóstico del Síndrome de Down y otras cromosomopatías. La evolución a lo largo de estos últimos 20 años ha permitido pasar de una tasa de detección del 30% con el screening realizado únicamente con la edad materna a tasas de detección del 90% utilizando el screening combinado.

Sin embargo, para conseguir estos avances, la tasa de falsos positivos se ha mantenido estable en un 5%. La introducción del test prenatal no invasivo (NIPT) analizando el DNA libre circulante (cDNA) mejoró este aspecto, con una elevada sensibilidad (>99%) y extremadamente baja tasa de falsos positivos (0.1%). Estudios recientes han demostrado los mismos resultados en la población general, lo cual hace posible su utilización en el futuro para todas las pacientes.

Numerosas publicaciones han notificado sus experiencias implementando los programas de salud pública con el uso del NIPT. Los modelos expuestos proponen dos mecanismos de uso: su uso en la primera línea del screening (sustituyendo al screening combinado actual) o en segunda línea del screening, únicamente en aquellas mujeres que obtiene unos resultados determinados con el screening combinado. Los últimos modelos de screening contingentes proponen que únicamente

a aquellas mujeres con elevado riesgo aneuploidia (>1:10) se les propondrá una prueba invasiva, mientras que aquellas con resultados altos o intermedios (de acuerdo con unos niveles establecidos), se realizarán un NIPT en un segundo tiempo. La única motivación para este screening contingente en dos pasos en lugar de realizar directamente el NIPT a todas las pacientes es la económica, para controlar costes. Para los programas de screening públicos, el objetivo debe de ser conseguir un sistema mejorado, con elevadas tasas de detección y unas tasas de pruebas invasivas muy reducidas secundaria a unas tasas de falsos positivos mínimas, manteniendo los costes económicos.

La gran promesa del NIPT es la combinación de una elevada sensibilidad y especificidad para el cribado de Síndrome de Down, superando al resto de los métodos de screening. Para los métodos convencionales de cribado, las tasas de detección se pueden incrementar disminuyendo el punto de corte para resultados positivos. Obviamente, este hecho incrementa directamente la tasa de falsos positivos. Hasta la fecha, una tasa de falsos positivos del 5% mantiene el número de pruebas invasivas y su riesgo y coste asociados dentro de niveles aceptables. Dado que el NIPT es más seguro y barato que las pruebas invasivas, no es sorprendente proponer un modelo con puntos de corte más bajos, o al menos desde el punto de vista teórico, no es ilógico. Algunos modelos han propuesto como objetivo unas tasas de detección del 97% para el Síndrome de Down, proponiendo la realización del NIPT a aquellas mujeres con resultados en el screening combinado entre <1/100 y 1/2500; con esta medida se propondrían la realización de un NIPT a un 25-30% de la población. Comparando este modelo con el que propone la realización del NIPT como primera línea de screening, las tasas de detección serían ligeramente menores, y el número total de pruebas invasivas (verdaderos positivos y falsos positivos incluidos) sería similar.

El objetivo de esta editorial realizada por estos autores es evaluar de forma crítica los escasos argumentos a favor del modelo contingente que incluye el NIPT, y argumentar sus razones para no recomendar el uso del cribado contingente y

valorar la realización del test NIPT como primera línea de screening.

**Control de gasto.** Para los sistemas públicos y nacionales de salud el control de gasto es un objetivo claro y necesario. La primera y probablemente única razón para realizar un modelo contingente en lugar de realizar el NIPT como primera línea de screening es el control de gastos. Actualmente el precio del NIPT es superior al del screening convencional, sin embargo, su precio ya está disminuyendo y lo seguirá haciendo a medida que se vaya implantando su uso generalizado.

**Uso del screening combinado para el cribado de otras patologías.** Los marcadores séricos utilizados para el screening (PAPP-A y B-hcg) y la medición de la translucencia nucal (TN), permite la detección de otras complicaciones durante la gestación, que no puede detectar el NIPT. Sin embargo, para el screening de aneuploidias, que tradicionalmente ha sido el objetivo de los sistemas nacionales de salud, el NIPT es claramente superior. El beneficio de la medición de la TN como marcador de anomalías estructurales, particularmente, de cardiopatía, se ha evaluado en series retrospectivas, y ha demostrado bajos valores predictivos. Así mismo, los beneficios de los marcadores séricos para el cribado de preeclampsia, restricción del crecimiento, parto prematuro, mortalidad intrauterina y malos resultados obstétricos es cuestionable. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) publicó un documento de opinión elaborado por la Sociedad de Medicina Materno Fetal (SMFM) que concluye que los test actuales para la detección de preeclampsia, incluyendo aquellos que utilizaban marcadores séricos, pueden provocar más daños que beneficios a las pacientes, debido a su bajo valor predictivo positivo.

**Asegurar un resultado del screening en aquellas pacientes a las que no se puede realizar NIPT.** Por último, se considera beneficioso también realizar el modelo contingente, sobre todo en aquellos casos en los que la paciente no obtiene resultados del NIPT por la baja fracción fetal o por fallos técnicos. Con el modelo contingente, se aseguraría que la mayoría de las pacientes tuvieran algún tipo de screening para aneuploidias, sobre todo si no es

posible obtener resultados del NIPT. La obesidad es un factor de riesgo para no obtener resultados adecuados con ninguna de los métodos de screening, el contingente y el NIPT como primera línea.

Finalmente, los autores elaboran una lista de razones para proponer el NIPT como método de screening de aneuploidias:

- No tiene un tiempo delimitado para su realización como el screening combinado. El NIPT se puede realizar a partir de la semana 10 y durante toda la gestación. Generalmente las mujeres que acuden con retraso a la ecografía de primer trimestre, son mujeres con un nivel socioeconómico y cultural bajo o con limitaciones por una barrera idiomática. Los autores considera que quizás para estas pacientes es un reto asumir las dificultades asociadas a tener un hijo portador de una cromosomopatía.
- Permite conocer el resultado del screening en épocas tempranas de la gestación y no existen demoras de tiempo que generan mucha ansiedad materna. Las mujeres prefieren recibir malas noticias lo antes posible durante la gestación. Realizando el NIPT como primera línea el 98% de las mujeres recibirán el resultado definitivo sobre la semana 11. Sin embargo, realizando el modelo contingente, en torno a 25-30% de las mujeres, serán informadas de que precisan realizar otro test para confirmar la ausencia de aneuploidia, aumentando la ansiedad materna, y la mayoría de estas serán finalmente informadas como bajo riesgo aneuploidia. Así mismo, este modelo requiere que exista una correcta coordinación para la citación de la paciente, el asesoramiento de la prueba, nueva extracción sanguínea y entrega del resultado definitivo.

Como conclusión final, los autores consideran el NIPT como un método de screening de primera línea dentro de la estrategia del cribado de aneuploidia de los programas nacionales de salud. La única razón para proponer un cribado contingente, utilizando el NIPT en segunda línea, es el control de gastos, y únicamente en aquellos países en los que el screening combinado está bien

establecido. Las serías desventajas del cribado contingente, la ausencia de beneficios claros adicionales de los marcadores séricos y de la medición del TN, así como el rápido descenso del precio del NIPT, que acorta gastos entre ambos métodos, les obliga a aconsejar a los profesionales y organismos sanitarios que están considerando realizar un cribado contingente con el NIPT en segunda línea, a volverlo a considerar.

#### COMENTARIO

La editorial expuesta anteriormente refleja el cambio que estamos viviendo en torno screening de aneuploidias desde la llegada del cariotipo fetal en sangre materna. Desde su aparición en escena, su aplicación en la práctica clínica está cambiando rápidamente, siendo cada vez más frecuente su uso.

Desde las recomendaciones emitidas en el Documento de Consenso nacional publicado en el año 2015 (Borrel A et al. Recomendaciones para la aplicación clínica de la detección de aneuploidias en ADN fetal libre en sangre materna. Prog Obstet Ginecol. 2015;58(4):199-201) en el cual se recomendaba realizar el NIPT en población de alto riesgo para trisomía 21, 13 y 18, con el objetivo de disminuir el número de pruebas invasivas realizadas, la propuesta actual de estos autores de extenderlo como método de screening a la población general era esperable. No cabe duda que la cuestión económica es un aspecto fundamental e inevitable a tener en cuenta para la implantación de este método como screening de primera línea. Quizás tendremos que esperar a que la bajada de precios lo convierta en un método equiparable económicamente al screening actual. Además actualmente, el grupo de Nicolaides ya ha publicado un artículo realizando el NIPT en población general.

No podemos olvidar, que si se implantara este método, sería fundamental, formar a los facultativos de forma correcta para asegurar un asesoramiento genético óptimo a las pacientes, ya que no es una prueba diagnóstica, sólo aporta información sobre las trisomías más frecuentes y no sustituye a una prueba invasiva.