

## V JORNADA

ESTRATEGIA DE LA ATENCIÓN AL  
EMBARAZO, PARTO Y NACIMIENTO EN  
ASTURIAS



17 y 18 de Noviembre de 2016  
SALÓN DE ACTOS  
Hospital Universitario Central de Asturias  
Oviedo

Inscripciones: Del 1 al 22 de octubre  
En la página Web <http://www.asturias.es/iaap>  
O en la línea interactiva 900706670

ORGANIZA



# CRIBADO DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS. ESTRATEGIAS. ADN FETAL (TPNI)

Dr. Javier Arenas Ramírez  
H. de Cabueñes  
Gijón.



SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE  
CABUEÑES

# APROXIMACIÓN AL S. DE DOWN.

- Cromosomopatía más frecuente: 1-2 / 1000 nacimientos.
- Riesgo ↑↑ con la edad materna.
- $\approx$  80% discapacidad intelectual severa.
- ↑↑Malformaciones, ↑cardiacas, que pueden requerir TTº quirúrgico.

# MARCADORES DE ANEUPLOIDIA

- El patrón “oro” “todavía” para el Dx Prenatal de Aneuploidias es la obtención del cariotipo fetal.
- ¿Procede cariotipar a toda la población gestante?
  - Económicos
  - Sanitarios
  - Coste inaceptable de pérdidas de fetos sanos por PI
  - Etc.



**ESTRATEGIAS DE CRIBADO**

# AÑOS 70

## EDAD MATERNA

**TD 30%. FP 5%**

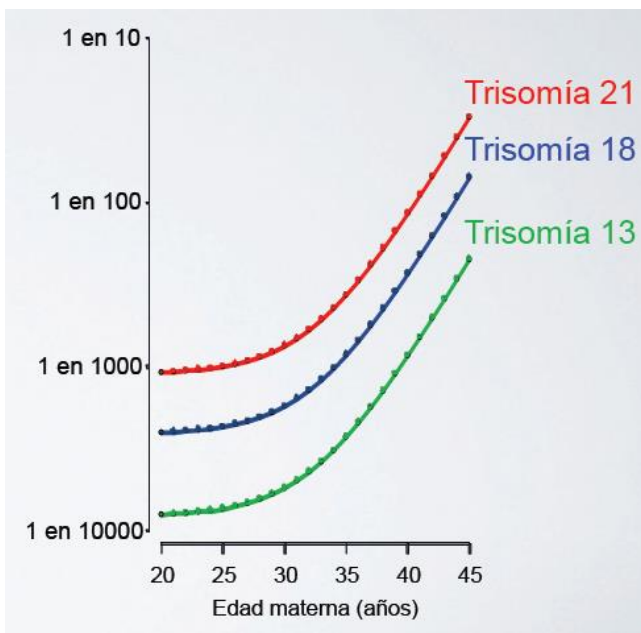


Tabla 2. Riesgo estimado para las trisomías 21, 18 y 13 (1/número que aparece en la tabla) en función de la edad materna y la edad gestacional.

| Edad Materna (años) | Trisomía 21 Gestación (semanas) |      |      |      | Trisomía 18 Gestación (semanas) |      |      |       | Trisomía 13 Gestación (semanas) |       |       |       |
|---------------------|---------------------------------|------|------|------|---------------------------------|------|------|-------|---------------------------------|-------|-------|-------|
|                     | 12                              | 16   | 20   | 40   | 12                              | 16   | 20   | 40    | 12                              | 16    | 20    | 40    |
| 20                  | 1068                            | 1200 | 1295 | 1527 | 2484                            | 3590 | 4897 | 18013 | 7826                            | 11042 | 14656 | 42423 |
| 25                  | 946                             | 1062 | 1147 | 1352 | 2200                            | 3179 | 4336 | 15951 | 6930                            | 9778  | 12978 | 37567 |
| 30                  | 626                             | 703  | 759  | 895  | 1456                            | 2103 | 2869 | 10554 | 4585                            | 6470  | 8587  | 24856 |
| 31                  | 543                             | 610  | 658  | 776  | 1263                            | 1825 | 2490 | 9160  | 3980                            | 5615  | 7453  | 21573 |
| 32                  | 461                             | 518  | 559  | 659  | 1072                            | 1549 | 2114 | 7775  | 3378                            | 4766  | 6326  | 18311 |
| 33                  | 383                             | 430  | 464  | 547  | 891                             | 1287 | 1755 | 6458  | 2806                            | 3959  | 5254  | 15209 |
| 34                  | 312                             | 350  | 378  | 446  | 725                             | 1047 | 1429 | 5256  | 2284                            | 3222  | 4277  | 12380 |
| 35                  | 249                             | 280  | 302  | 356  | 580                             | 837  | 1142 | 4202  | 1826                            | 2576  | 3419  | 9876  |
| 36                  | 196                             | 220  | 238  | 280  | 456                             | 659  | 899  | 3307  | 1437                            | 2027  | 2691  | 7788  |
| 37                  | 152                             | 171  | 185  | 218  | 354                             | 512  | 698  | 2569  | 1116                            | 1575  | 2090  | 6050  |
| 38                  | 117                             | 131  | 142  | 167  | 272                             | 393  | 537  | 1974  | 858                             | 1210  | 1606  | 4650  |
| 39                  | 89                              | 100  | 108  | 128  | 208                             | 300  | 409  | 1505  | 654                             | 922   | 1224  | 3544  |
| 40                  | 68                              | 76   | 82   | 97   | 157                             | 227  | 310  | 1139  | 495                             | 698   | 927   | 2683  |
| 41                  | 51                              | 57   | 62   | 73   | 118                             | 171  | 233  | 858   | 373                             | 526   | 698   | 2020  |
| 42                  | 38                              | 43   | 46   | 55   | 89                              | 128  | 175  | 644   | 280                             | 395   | 524   | 1516  |

La ecografía de las 11–13<sup>+6</sup> semanas Fetal Medicine Foundation, Londres, 2004

AÑOS 70

EDAD MATERNA

TD 30%. FP 5%

AÑOS 80

M. BIOQUÍMICOS  
AFP +  $\beta$ -HGC + E3

TD 60%. FP 5%



|              | T-21 |
|--------------|------|
| AFP          | ↓↓   |
| $\beta$ -HGC | ↑↑   |
| ESTRIOL      | ↓↓   |

AÑOS 70

EDAD MATERNA

TD 30%. FP 5%

AÑOS 80

M. BIOQUÍMICOS

AFP +  $\beta$ -HGC + E3

TD 60%. FP 5%

AÑOS 90

1992. TN

TD 75%. FP 5%

M. BIOQUÍMICOS

AFP +  $\beta$ -HGC + E3 + INHIB. A

TD 70%. FP 5%

TEST INTEG I-II TRI

-TN+PAPP-A+ CUAD. TEST

-PAPP-A + CUAD. TEST



Nicolaides K, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks, K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimestre of pregnancy. BMJ 1992;304:867-89.

AÑOS 70

EDAD MATERNA

**TD 30%. FP 5%**

AÑOS 80

M. BIOQUÍMICOS  
AFP +  $\beta$ -HGC + E3

**TD 60%. FP 5%**

AÑOS 90

1992. TN

**TD 75%. FP 5%**

M. BIOQUÍMICOS  
AFP +  $\beta$ -HGC + E3+ INHIB. A

**TD 70%. FP 5%**

TEST INTEG I-II TRI

-TN+PAPP-A+ CUAD. TEST  
-PAPP-A + CUAD. TEST

AÑOS 90-00

SONOG. GENÉTICO

**TD 67-82%. FP 4-14%**

| uog12364-sup-0002-Appendix         |       |      |   |   |
|------------------------------------|-------|------|---|---|
| B9                                 |       |      |   |   |
|                                    | A     | B    | C | D |
| 1 Marker                           | LR+   | LR-  |   |   |
| 2 Intracardiac echogenic focus     | 5,83  | 0,8  |   |   |
| 3 Mild hydronephrosis              | 7,63  | 0,92 |   |   |
| 4 Short femur                      | 3,72  | 0,8  |   |   |
| 5 Echogenic bowel                  | 11,44 | 0,9  |   |   |
| 6 Increased nuchal fold            | 23,3  | 0,8  |   |   |
| 7 Aberrant right subclavian artery | 21,48 | 0,71 |   |   |
| 8 Absent or hypoplastic nasal bone | 23,27 | 0,46 |   |   |
| 9 Ventriculomegaly                 | 27,52 | 0,94 |   |   |
| 10                                 |       |      |   |   |
| 11                                 |       |      |   |   |

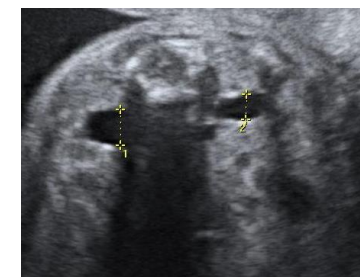
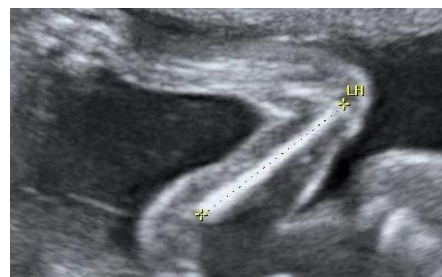
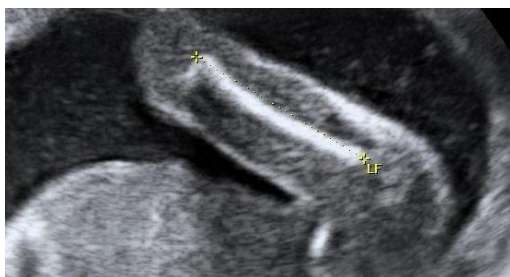
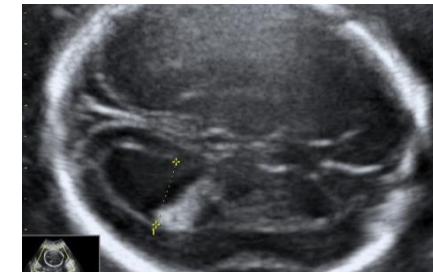
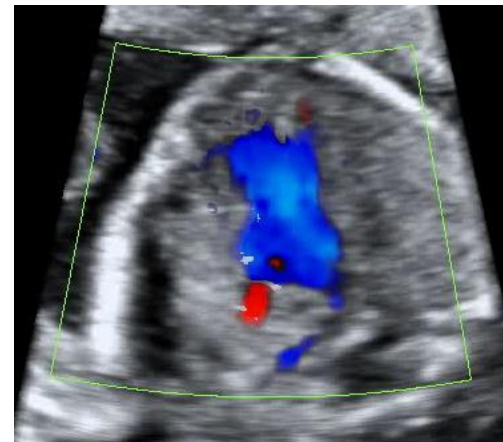
Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 247–261  
Published online 24 January 2013 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.12364



Table 11 Pooled estimates of detection rate (DR), false positive rate (FPR) and positive and negative likelihood ratios (LR+ and LR–) of sonographic markers for trisomy 21 and estimated likelihood ratio (LR) of individual isolated markers

| Marker                       | DR (95% CI) (%)  | FPR (95% CI) (%) | LR+ (95% CI)        | LR– (95% CI)     | LR isolated marker* |
|------------------------------|------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| Intracardiac echogenic focus | 24.4 (20.9–28.2) | 3.9 (3.4–4.5)    | 5.83 (5.02–6.77)    | 0.80 (0.75–0.86) | 0.95                |
| Ventriculomegaly             | 7.5 (4.2–12.9)   | 0.2 (0.1–0.4)    | 27.52 (13.61–55.68) | 0.94 (0.91–0.98) | 3.81                |
| Increased nuchal fold        | 26.0 (20.3–32.9) | 1.0 (0.5–1.9)    | 23.30 (14.35–37.83) | 0.80 (0.74–0.85) | 3.79                |
| Echogenic bowel              | 16.7 (13.4–20.7) | 1.1 (0.8–1.5)    | 11.44 (9.05–14.47)  | 0.90 (0.86–0.94) | 1.65                |
| Mild hydronephrosis          | 13.9 (11.2–17.2) | 1.7 (1.4–2.0)    | 7.63 (6.11–9.51)    | 0.92 (0.89–0.96) | 1.08                |
| Short humerus                | 30.3 (17.1–47.9) | 4.6 (2.8–7.4)    | 4.81 (3.49–6.62)    | 0.74 (0.63–0.88) | 1.78                |
| Short femur                  | 27.7 (19.3–38.1) | 6.4 (4.7–8.8)    | 3.72 (2.79–4.97)    | 0.80 (0.73–0.88) | 0.61                |
| ARSA                         | 30.7 (17.8–47.4) | 1.5 (1.0–2.1)    | 21.48 (11.48–40.19) | 0.71 (0.57–0.88) | 3.94                |
| Absent or hypoplastic NB     | 59.8 (48.9–69.9) | 2.8 (1.9–4.0)    | 23.27 (14.23–38.06) | 0.46 (0.36–0.58) | 6.58                |

\*Derived by multiplying the positive LR for the given marker by the negative LR of each of all other markers, except for short humerus. ARSA, aberrant right subclavian artery; NB, nasal bone.



## Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21

M. AGATHOKLEOUS\*, P. CHAVEEVA\*, L. C. Y. POON\*, P. KOSINSKI\* and K. H. NICOLAIDES\*†

\*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; †Department of Fetal Medicine, University College Hospital, London, UK

AÑOS 70

EDAD MATERNA

**TD 30%. FP 5%**

AÑOS 80

M. BIOQUÍMICOS  
AFP +  $\beta$ -HGC + E3

**TD 60%. FP 5%**

AÑOS 90

1992. TN

**TD 75%. FP 5%**

M. BIOQUÍMICOS  
AFP +  $\beta$ -HGC + E3 + INHIB. A

**TD 70%. FP 5%**

TEST INTEG I-II TRI  
-TN+PAPP-A+ CUAD. TEST  
-PAPP-A + CUAD. TEST

AÑOS 90-00

SONOG. GENÉTICO

**TD 67-82%. FP 4-14%**

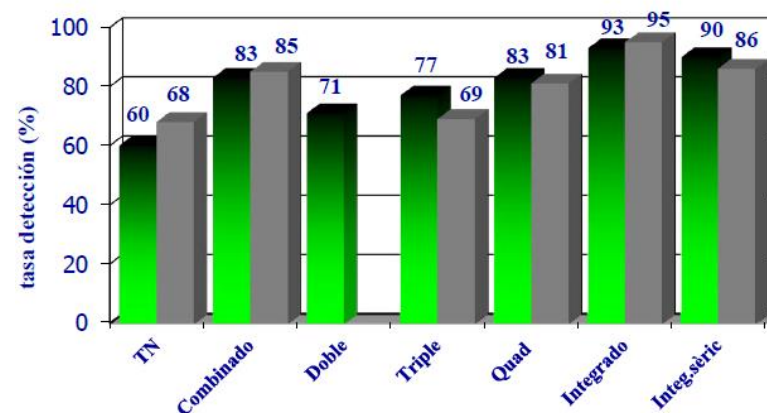
2000. C. COMBINADO

**TD 90%. FP 5%**

Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides K. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free B human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13;231-37.

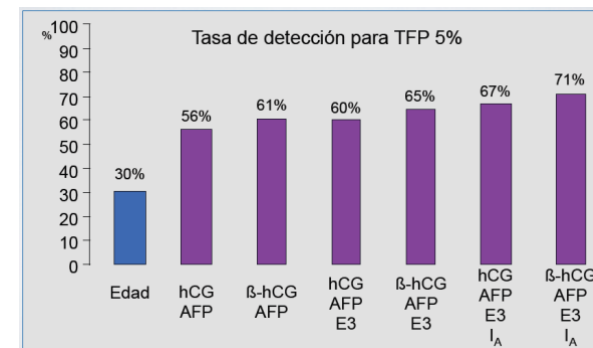
## EDAD MADRE+BIOQUÍMICA+TN

Programa informático\* calcula el riesgo por edad, lo multiplica por LR obtenido de los marcadores bioquímicos y por el LR obtenido de la medida de la TN (tiene establecidas correcciones para DMID, raza, peso, tabaco, n° de fetos y TRA).



SURUSS. 2003 y FASTER. 2005.

TD para 5% FP



Cuckle et al., 2005: Meta-analysis

AÑOS 70

EDAD MATERNA

**TD 30%. FP 5%**

AÑOS 80

M. BIOQUÍMICOS  
AFP +  $\beta$ -HGC + E3

**TD 60%. FP 5%**

AÑOS 90

1992. TN

**TD 75%. FP 5%**

M. BIOQUÍMICOS  
AFP +  $\beta$ -HGC + E3 + INHIB. A

**TD 70%. FP 5%**

TEST INTEG I-II TRI

-TN+PAPP-A+ CUAD. TEST

-PAPP-A + CUAD. TEST

AÑOS 90-00

SONOG. GENÉTICO

**TD 67-82%. FP 4-14%**

1999- C. COMBINADO

**TD 90%. FP 5%**

C. COMBINADO +  
S. GENÉTICO II TRI.

**↑TD 6% y ↓FP 1'2%**

EDAD MADRE+PAPP-A+ $\beta$ HGC+TN



Table 11 Pooled estimates of detection rate (DR), false positive rate (FPR) and positive and negative likelihood ratios (LR+ and LR-) of sonographic markers for trisomy 21 and estimated likelihood ratio (LR) of individual isolated markers

| Marker                       | DR (95% CI) (%)  | FPR (95% CI) (%) | LR+ (95% CI)        | LR- (95% CI)     | LR isolated marker* |
|------------------------------|------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| Intracardiac echogenic focus | 24.4 (20.9–28.2) | 3.9 (3.4–4.5)    | 5.83 (5.02–6.77)    | 0.80 (0.75–0.86) | 0.95                |
| Ventriculomegaly             | 7.5 (4.2–12.9)   | 0.2 (0.1–0.4)    | 27.52 (13.61–55.68) | 0.94 (0.91–0.98) | 3.81                |
| Increased nuchal fold        | 26.0 (20.3–32.9) | 1.0 (0.5–1.9)    | 23.30 (14.35–37.83) | 0.80 (0.74–0.85) | 3.79                |
| Echogenic bowel              | 16.7 (13.4–20.7) | 1.1 (0.8–1.5)    | 11.44 (9.05–14.47)  | 0.90 (0.86–0.94) | 1.65                |
| Mild hydronephrosis          | 13.9 (11.2–17.2) | 1.7 (1.4–2.0)    | 7.63 (6.11–9.51)    | 0.92 (0.89–0.96) | 1.08                |
| Short humerus                | 30.3 (17.1–47.9) | 4.6 (2.8–7.4)    | 4.81 (3.49–6.62)    | 0.74 (0.63–0.88) | 0.78                |
| Short femur                  | 27.7 (19.3–38.1) | 6.4 (4.7–8.8)    | 3.72 (2.79–4.97)    | 0.80 (0.73–0.88) | 0.61                |
| ARSA                         | 30.7 (17.8–47.4) | 1.5 (1.0–2.1)    | 21.48 (11.48–40.19) | 0.71 (0.57–0.88) | 3.94                |
| Absent or hypoplastic NB     | 59.8 (48.9–69.9) | 2.8 (1.9–4.0)    | 23.27 (14.23–38.06) | 0.46 (0.36–0.58) | 6.58                |

\*Derived by multiplying the positive LR for the given marker by the negative LR of each of all other markers, except for short humerus.  
ARSA, aberrant right subclavian artery; NB, nasal bone.

## AÑOS 70

EDAD MATERNA

**TD 30%. FP 5%**

## AÑOS 80

M. BIOQUÍMICOS  
AFP +  $\beta$ -HGC + E3

**TD 60%. FP 5%**

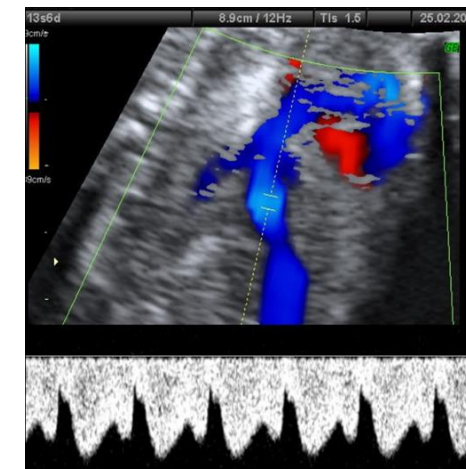
C. COMBINADO +  
S. GENÉTICO II TRI.

**↑TD 6% y ↓FP 1'2%**

## AÑOS 90-00

SONOG. GENÉTICO

**TD 67-82%. FP 4-14%**



## AÑOS 90

1992. TN

**TD 75%. FP 5%**

M. BIOQUÍMICOS  
AFP +  $\beta$ -HGC + E3 + INHIB. A

**TD 70%. FP 5%**

TEST INTEG I-II TRI

-TN+PAPP-A+ CUAD. TEST  
-PAPP-A + CUAD. TEST

## AÑOS 2000-10

C. COMBINADO +  
MARCADORES I TRI.

- Universal ¿?
- Riesgo: 1/50 a 1/1000 ¿?
- Otras situaciones ¿?

**TD 95% FP 2'5%**

Fetal Diagnosis  
Therapy

Original Paper

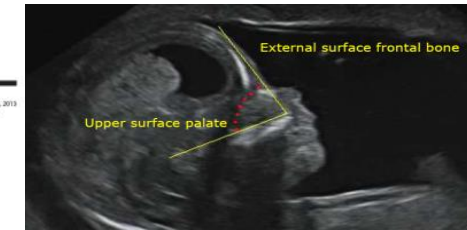
Fetal Diagn Ther 2013;24(110)-120  
DOI: 10.1159/000351854

Received January 26, 2013  
Accepted after revision April 23, 2013  
Published online June 27, 2013

### Likelihood Ratios to Apply for Nasal Bone, Ductus Venosus and Tricuspid Flow at the 11–13 Weeks' Scan in Down Syndrome Screening

Miriam Illa Raquel Mula Marta Arigita Maribel Grande Anna Gonce  
Virginia Borobio Antoni Borrell

Department of Maternal-Fetal Medicine (Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia),  
Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain



CLÍNICA  
BARCELONA  
Hospital Universitari

|                     | Detection rate | False positive rate | PLR  | NLR  | iLR |
|---------------------|----------------|---------------------|------|------|-----|
| Nuchal translucency |                |                     |      |      |     |
| Rate                | 69% (68/99)    | 5.0% (549/11,014)   | –    | –    | –   |
| 95% CI              | 60–78          | 4.6–5.4             |      |      |     |
| Nasal bone          |                |                     |      |      |     |
| Rate                | 20% (15/77)    | 1.3% (108/8,506)    | 15   | 0.82 | 3.9 |
| 95% CI              | 11–28          | 10.5–14.9           |      |      |     |
| Ductus venosus      |                |                     |      |      |     |
| Rate                | 54% (50/93)    | 5.3% (572/10,830)   | 10.2 | 0.49 | 4.4 |
| 95% CI              | 44–64          | 4.9–5.7             |      |      |     |
| Tricuspid flow      |                |                     |      |      |     |
| Rate                | 49% (17/35)    | 3.4% (37/1,078)     | 14.3 | 0.53 | 5.8 |
| 95% CI              | 32–65          | 2.4–4.5             |      |      |     |

PLR = Positive likelihood ratio; NLR = negative likelihood ratios; iLR = isolated likelihood ratio.

1999- C. COMBINADO

**TD 90%. FP 5%**

**AÑOS 70**

**EDAD MATERNA**

**TD 30%. FP 5%**

**AÑOS 80**

**M. BIOQUÍMICOS**  
AFP +  $\beta$ -HGC + E3

**TD 60%. FP 5%**

**AÑOS 90**

**1992. TN**

**TD 75%. FP 5%**

**M. BIOQUÍMICOS**  
AFP +  $\beta$ -HGC + E3 + INHIB. A

**TD 70%. FP 5%**

**TEST INTEG I-II TRI**

-TN+PAPP-A+ CUAD. TEST  
-PAPP-A + CUAD. TEST

**AÑOS 90-00**

**SONOG. GENÉTICO**

**TD 67-82%. FP 4-14%**

**1999- C. COMBINADO**

**TD 90%. FP 5%**

**C. COMBINADO +  
S. GENÉTICO II TRI.**

**↑TD 6% y ↓FP 1'2%**

**C. COMBINADO +  
MARCADORES I TRI.**

- Universal ¿?
- Riesgo: 1/50 a 1/1000 ¿?
- Otras situaciones ¿?

**TD 95% FP 2'5%**

**OTROS.**

**AÑO 2011**

**TPNI**

**TD 99% FP 0'1%**

**AÑO 2011**

**TPNI**

**TD 99% FP 0'1%**

**¡¡HAY CONSENSO!!**

**MEJOR TEST DE  
CRIBADO**

# cf-DNA. TPNI

- Irrupción “brusca”.
- Impulso comercial.
- Impacto: Conocimientos. Clínico. Ético. Social. Económico. Etc.
- Loo. Lancet. 1997.
- 2008-2011
- MPSS, CSS, SNP.  
<1% FP, SEN: 99%,
- Más preguntas que respuestas.

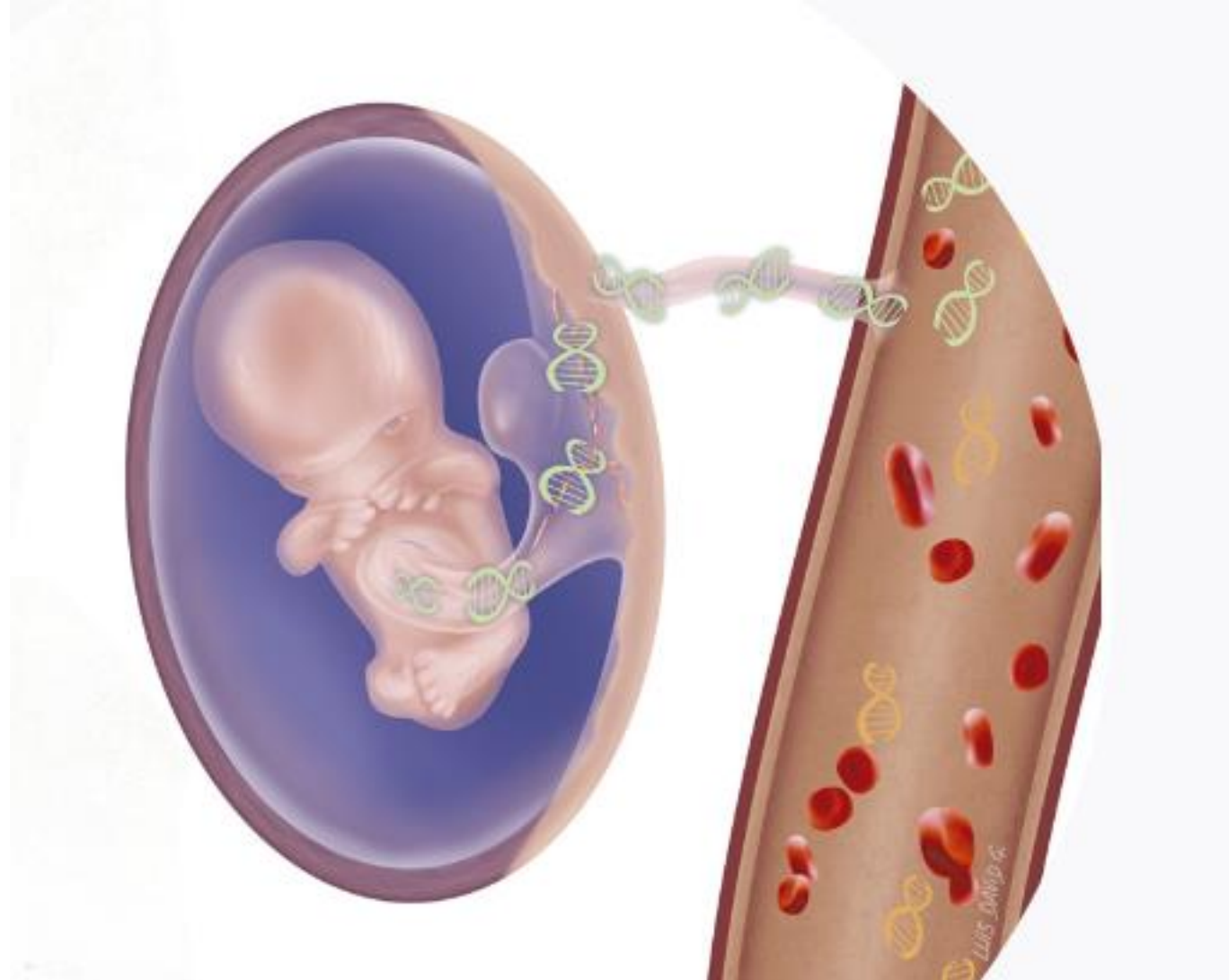


1. Lo YM, Chiu RW. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma nucleic acid analysis. *Clin Chem* 2008; **54**: 461–466.

2. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, van den Boom D, Bombard AT, Deciu C, Grody WW, Nelson SF, Canick JA. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med* 2011; **13**: 913–920.

3. Nicolaides 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**: 374.e1–6.

**¿Qué es lo que estamos analizando y de dónde procede?**

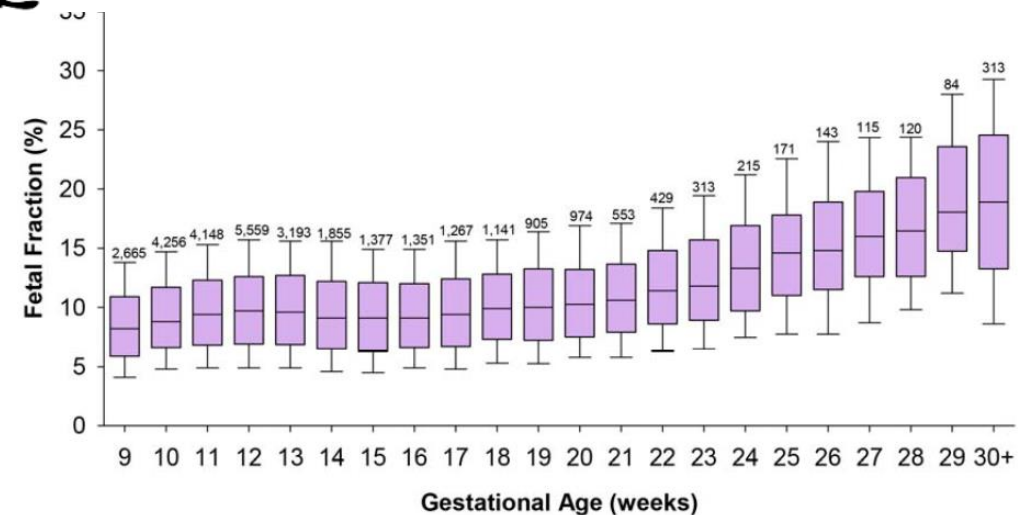
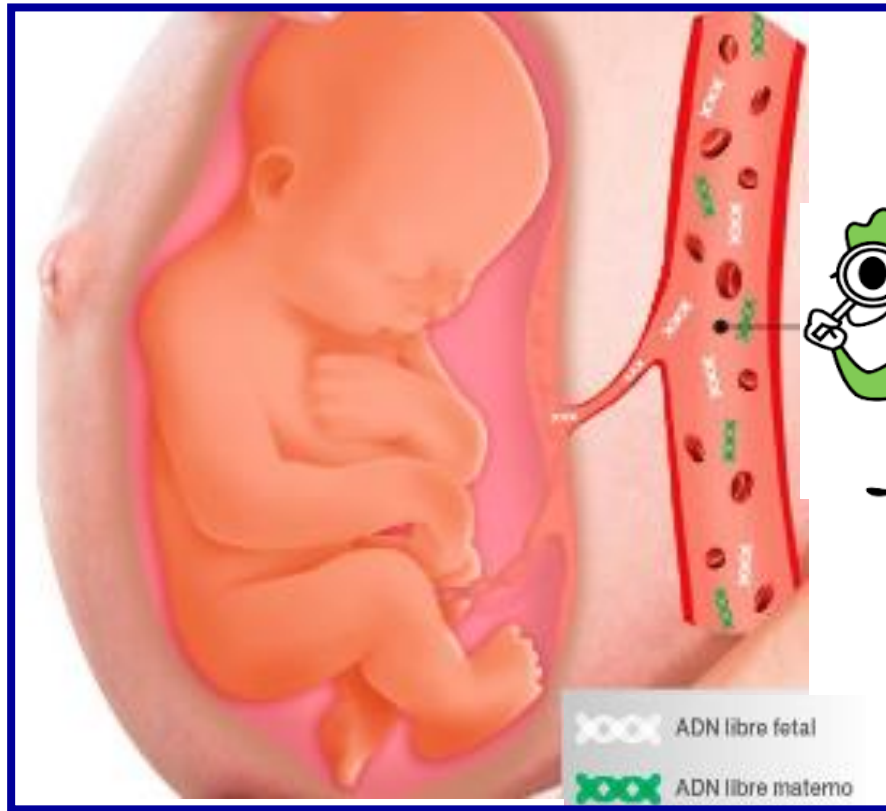


# ¿Desde cuándo puede ser detectado? ¿Circula todo el embarazo?

4<sup>a</sup> semana.

↑ 10-20% de todo el DNA circulante

↑ 10s, la fracción fetal ↑↑↑ 4% del total.



# ¿Se precisa una simple extracción de sangre? ¿Es complejo el tratamiento y/o la conservación hasta su procesado?

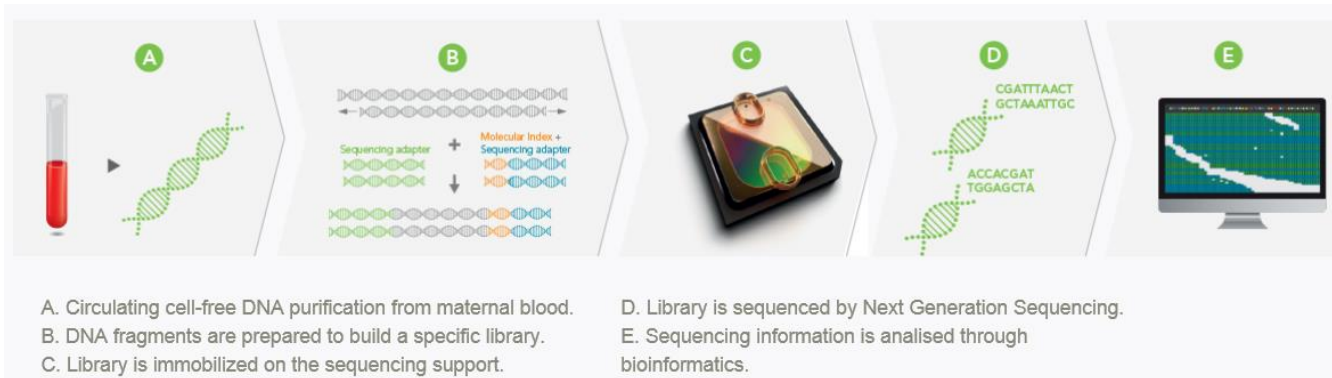


1º. Extracción 10-20ml de sangre materna y depósito en tubo con ácido etilendiamino tetra acético.



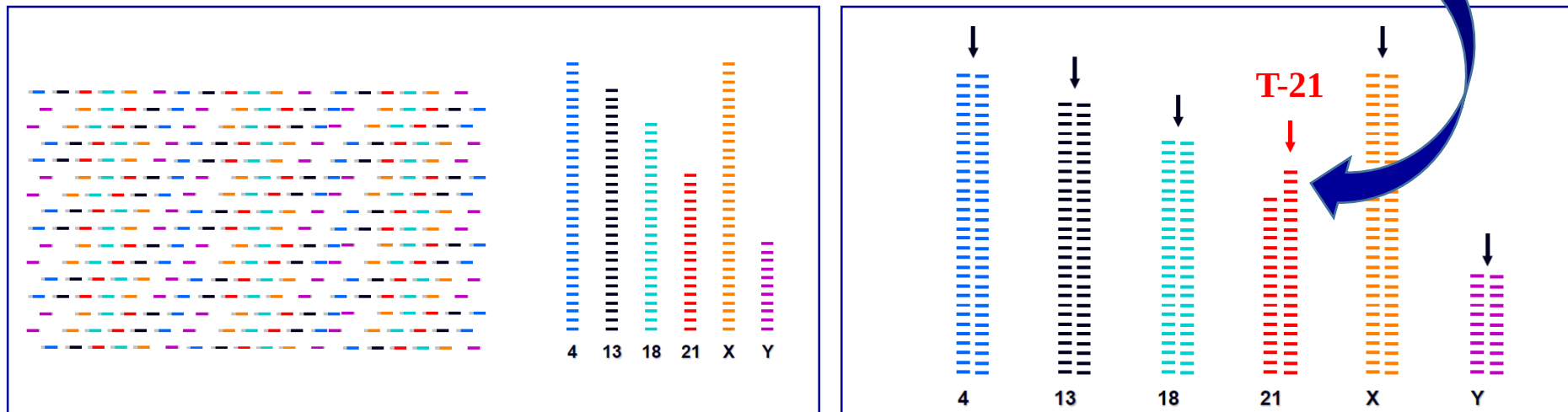
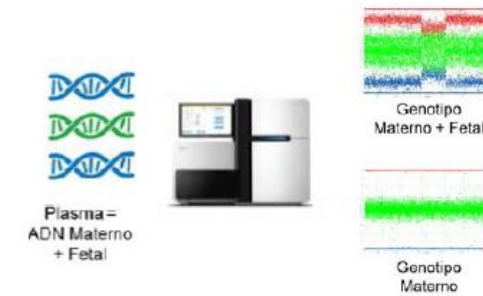
2º. En los 15 minutos tras extracción, centrifugación a 2000g durante 10 minutos. Después a 16.000g otros 10 minutos. 3º. Conservan a -80 °C hasta su análisis. 4º. Es posible su análisis en España acortando los tiempos de resultados: 5-7 días.

# ¿Cómo se procesan las muestras?



MPSS, CSS, SNP.

- 1º.- Extracción del ADN total presente.
- 2º.- Lectura del ADN materno y fetal por un “secuenciador masivo”.
- 3º.- Comparación con el “genoma patrón normal conocido” .
- 4º.- Dx de exceso o no de material, aplicando complejos métodos Bioinformáticos.



# ¿Puede quedar de embarazos o abortos previos?



# ¿Es posible aplicar en gestaciones gemelares?



MZ: =

Fetal Diagnosis  
Therapy

Original Paper

Fetal Diagn Ther 2014;35:204–211  
DOI: 10.1159/000356495

Received September 12, 2013  
Accepted after revision October 21, 2013  
Published online November 15, 2013

## Cell-Free DNA Analysis for Trisomy Risk Assessment in First-Trimester Twin Pregnancies

Maria del Mar Gil Maria Soledad Quezada Barbara Bregant Argyro Syngelaki  
Kypros H. Nicolaides

a/  $1/3 <$  de cfDNA que único.  
b/ DZ:  $\neq$  cfDNA. Si  $< 4\%$  ¿?



a/ Utilizar la  $<$  cfDNA para Dx  
b/  $> 6\%$  de cfDNA (NO  $4\%$ )



**SERIES MÁS LIMITADAS  
RENDIMIENTO ALGO INFERIOR**

**$>$  Tasa de NO resultados (8%)  
 $<$  TD (94-96%)**

# ¿Se obtienen los mismos resultados en población de bajo y alto riesgo?

- Publicaciones iniciales EAR en las que se realizaba el TPNI a una población que iba a ser sometida a BC. ¿transpolable?
- Los estudios disponibles señalan que se obtienen los mismos resultados en términos de SEN y FP cuando se trabaja con población no seleccionada.

Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G et al. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 374.e371–376.

Dan S, Wang W, Ren J et al. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenat Diagn* 2012; 32: 1225–1232.

Gil M, Quezada M, Revelló R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 249–266

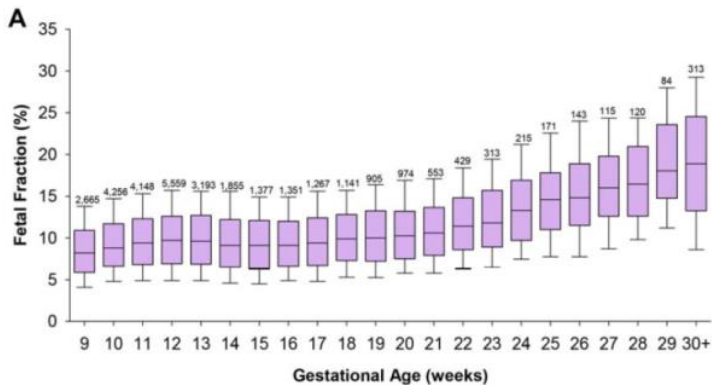
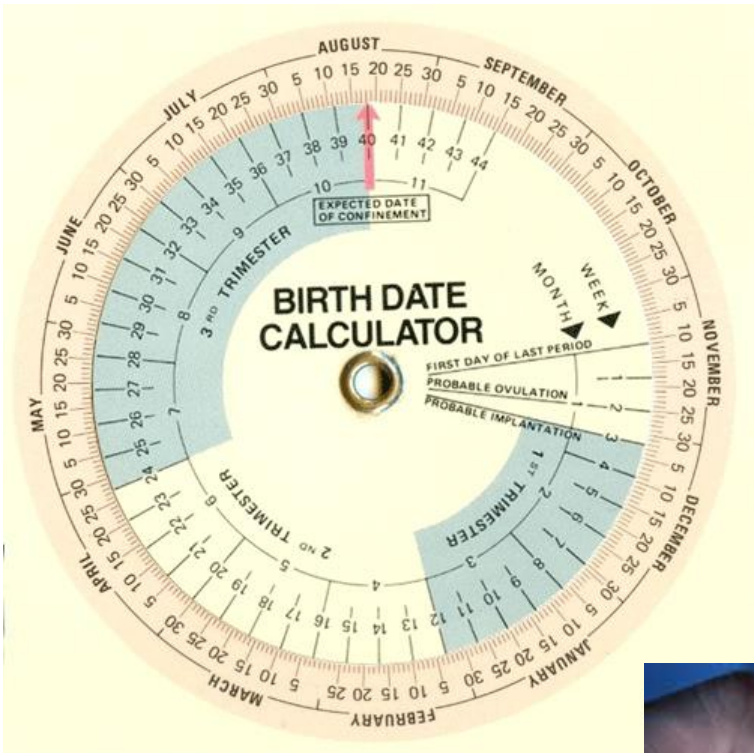
¿Puede hacerse a cualquier EG? ¿Se necesita una determinada cantidad? ¿Cuántos días tardan los resultados?



4%. Gemelos: 6%



5-7 Días.



10s: 10%



# ¿Precisa de Ecografía previa?



- EG: ↑ 10s (4% cf-DNA )
- Determinar N° de Fetos.
- Descartar Abortos.
- Si ↑ 11s, anomalías mayores y marcadores ¿técnica invasiva?

|                                                    |             |            |                                       |                           | Laboratory failure (n (%)) |               |               |
|----------------------------------------------------|-------------|------------|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------|---------------|
| Study                                              | Method      | GA (weeks) | Aneuploidy                            | Inadequate sample (n (%)) | Total                      | Low FF (< 4%) | Assay failure |
| Laboratory failure not reported                    |             |            |                                       |                           |                            |               |               |
| Singleton pregnancy                                |             |            |                                       |                           |                            |               |               |
| Shaw (2013) <sup>73</sup>                          | MPSS        | > 12       | T21, T18, T13, SCA                    |                           |                            |               |               |
| Twin pregnancy                                     |             |            |                                       |                           |                            |               |               |
| Canick (2012) <sup>47</sup>                        | MPSS        | 14 (10–18) | T21, T13                              |                           |                            |               |               |
| No data on low FF as reason for laboratory failure |             |            |                                       |                           |                            |               |               |
| Singleton pregnancy                                |             |            |                                       |                           |                            |               |               |
| Chen (2011) <sup>2</sup>                           | MPSS        | —          | T18, T13                              |                           | 0/289 (0.0)                |               |               |
| Chiu (2011) <sup>41</sup>                          | MPSS        | 13 (—)     | T21                                   | 46/100 (5.7)              | 11/764 (1.4)               |               |               |
| Sehnert (2011) <sup>44</sup>                       | MPSS        | 15 (10–28) | T21, T18, SCA                         |                           | 1/47 (2.1)                 |               |               |
| Ashoor (2012) <sup>45</sup>                        | CSS         | 12 (11–13) | T21, T18                              | 25/400 (5.9)              | 3/400 (0.8)                |               |               |
| Jiang (2012) <sup>48</sup>                         | MPSS        | — (10–34)  | T21, T18, T13, SCA                    |                           | 0/903 (0.0)                |               |               |
| Lau (2012) <sup>49</sup>                           | MPSS        | 12 (11–28) | T21, T18, T13, SCA                    |                           | 1/903 (0.1)                |               |               |
| Palomaki (2012) <sup>52</sup>                      | MPSS        | 14 (9–22)  | T21, T18, T13                         |                           | 0/108 (0.0)                |               |               |
| Sparks (2012) <sup>53</sup>                        | CSS         | 18 (11–36) | T21, T18                              |                           | 17/1988 (0.9)              |               |               |
| Ashoor (2013) <sup>54</sup>                        | CSS         | 12 (11–13) | T13                                   |                           | 8/338 (2.4)                |               |               |
| Guex (2013) <sup>55</sup>                          | MPSS        | 12 (11–13) | T21, T18, T13, SCA                    |                           | 62/2167 (2.9)              |               |               |
| Liang (2013) <sup>57</sup>                         | MPSS        | 21 (11–39) | T21, T18, T13, SCA                    |                           | 0/276 (0.0)                |               |               |
| Mazloom (2013) <sup>58</sup>                       | MPSS        | — (10–20)  | SCA                                   |                           | 12/435 (2.8)               |               |               |
| Nicolaides (2013) <sup>59</sup>                    | SNP         | 13 (11–13) | T21, T18, T13, SCA                    | 0/03–11/1%                | 16/975 (5.9)               |               |               |
| Samango-Sprouse (2013) <sup>60</sup>               | SNP         | 13 (9–36)  | SCA                                   |                           | 3/242 (5.4)                |               |               |
| Song (2013) <sup>61</sup>                          | MPSS        | 16 (11–21) | T21, T18, T13, SCA                    |                           | 14/201 (7.0)               |               |               |
| Bianchi (2014) <sup>63</sup>                       | MPSS        | 17 (8–39)  | T21, T18, T13                         | 8/2050 (0.4)              | 73/1916 (3.8)              |               |               |
| Comas (2014) <sup>64</sup>                         | CSS/<br>SNP | 14 (9–23)  | T21, T18, T13, SCA                    |                           | 18/2042 (0.9)              |               |               |
| Hooks (2014) <sup>68</sup>                         | CSS         | 15 (10–34) | SCA                                   |                           | 4/333 (1.2)                |               |               |
| Porreco (2014) <sup>72</sup>                       | MPSS        | 17 (9–37)  | T21, T18, T13, X analysis, Y analysis | 464/4170 (11.1)           | 18/432 (4.2)               |               |               |
| Stumm (2014) <sup>74</sup>                         | MPSS        | 15 (11–32) | T21, T18, T13                         |                           | 324/3700 (8.8)             |               |               |
| Song (2015) <sup>76</sup>                          | MPSS        | 9 (8–12)   | T21, T18, T13, SCA                    | 1/213 (0.5)               | 372/3700 (10.1)            | 0/5 -6/1%     |               |
| Twin pregnancy                                     |             |            |                                       |                           |                            |               |               |
| Lau (2013) <sup>56</sup>                           | MPSS        | 13 (11–20) | T21                                   |                           | 452/3700 (12.2)            |               |               |
| Grömminger (2014) <sup>66</sup>                    | MPSS        | 15 (10–18) | T21                                   |                           | 32/504 (6.3)               |               |               |
| Huang (2014) <sup>69</sup>                         | MPSS        | 19 (11–36) | T21, T18                              |                           | 0/212 (0.0)                |               |               |
| Details given on reason for laboratory failure     |             |            |                                       |                           |                            |               |               |
| Singleton pregnancy                                |             |            |                                       |                           |                            |               |               |
| Ehrich (2011) <sup>42</sup>                        | MPSS        | 16 (8–36)  | T21                                   | 13/480 (2.7)              | 0/12 (0.0)                 |               |               |
| Palomaki (2011) <sup>43</sup>                      | MPSS        | 15 (8–21)  | T21                                   |                           | 0/56 (0.0)                 |               |               |
| Bianchi (2012) <sup>46</sup>                       | MPSS        | 15 (10–23) | T21, T18, T13, SCA                    | 2/534 (0.4)               | 0/189 (0.0)                |               |               |
| Nicolaides (2012) <sup>50</sup>                    | CSS         | 12 (11–13) | T21, T18                              | 100/2149 (4.7)            |                            |               |               |
| Norton (2012) <sup>51</sup>                        | CSS         | 16 (10–38) | T21, T18                              | 104/4002 (2.6)            |                            |               |               |
| Verweij (2013) <sup>62</sup>                       | CSS         | 14 (10–28) | T21                                   | 30/595 (5.0)              |                            |               |               |
| Hall (2014) <sup>67</sup>                          | SNP         | 16 (12–22) | T13                                   |                           |                            |               |               |
| Nicolaides (2014) <sup>70</sup>                    | CSS         | 12 (11–13) | SCA                                   |                           |                            |               |               |
| Pergament (2014) <sup>71</sup>                     | SNP         | 14 (7–40)  | T21, T18, T13, SCA                    |                           |                            |               |               |
| Quezada (2015) <sup>75</sup>                       | CSS         | 10 (10–11) | T21, T18, T13                         | 1/2905 (0.03)             |                            |               |               |
| Twin pregnancy                                     |             |            |                                       |                           |                            |               |               |
| del Mar Gil (2014) <sup>65</sup>                   | CSS         | 13 (12–13) | T21, T18, T13                         |                           |                            |               |               |

Only the first author of each study is given. Gestational age (GA) is given as median (range) unless otherwise indicated. CSS, chromosome-specific sequencing; FF, fetal fraction; MPSS, massively parallel shotgun sequencing; SNP, single nucleotide polymorphism-based method.

# ¿Siempre es posible obtener resultados?

NO ≈ 5% (0-12%)

- 1º. Muestra inadecuada: problemas técnicos recogida-transporte al laboratorio, volumen inadecuado de sangre, hemólisis, mal etiquetado de los tubos, etc.
- 2º. Baja fracción fetal < 4%: extracción muy precoz, error de fechas, ↑IMC, TRA situaciones de bajo volumen placentario: T-13 y T-18, gemelares.
- 3º. Fallo en el procesamiento de la muestra: fallo en la extracción de DNA, en la amplificación, secuenciación, etc.

## 2ª muestra. RESULTADOS

- 100%
- 50%
- 75%

## Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result

R. REVELLO\*, L. SARNO\*, A. ISPAS\*, R. AKOLEKAR\*† and K. H. NICOLAIDES\*

**Results** Fetal fraction decreased with increasing body mass index and maternal age, was lower in women of South Asian racial origin than in Caucasians and in assisted compared to natural conceptions. It increased with fetal crown–rump length and higher levels of serum pregnancy-associated plasma protein-A and free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin. The median fetal fraction was 11.0% (interquartile range (IQR), 8.3–14.4%) in the unaffected group, 10.7% (IQR, 7.8–14.3%) in trisomy 21, 8.6% (IQR, 5.0–10.2%) in trisomy 18 and 7.0% (IQR, 6.0–9.4%) in trisomy 13. There was a failed result from cfDNA testing after first sampling in 2.9% of the unaffected group, 1.9% of trisomy 21, 8.0% of trisomy 18 and 6.3% of trisomy 13. In the cases with a failed result, 7% of women had invasive testing, mainly because of high risk from the combined test and/or presence of sonographic features suggestive of trisomies 18 and 13. All cases of trisomies were detected prenatally.

**Methods** This was a cohort study of 10 698 singleton pregnancies undergoing screening for fetal trisomies 21, 18 and 13 by cfDNA testing at 10–14 weeks' gestation. There were 160 cases of trisomy 21, 50 of trisomy 18, 16 of trisomy 13 and 10 472 were unaffected by these

### ↓Fracción Fetal

- ↑ IMC.
- ↑ Edad Materna
- TRA
- Etnias
- T-18 y T-13

### ↑Fracción Fetal

- ↑ Lcr.
- ↑ PAPP-A
- ↑  $\beta$ -HGC

**Conclusions** In cases of a failed cfDNA test, the rate of trisomies 18 and 13, but not trisomy 21, is higher than in those with a successful test. In the management of

# ¿Para qué vale?

- **CRIBADO DE ANOMALÍAS NUMÉRICAS.**

- Alto Rendimiento para T-21 y T-18 y DX de Sexo
- Menor Rendimiento para otras: T-13. 45 XO. 47XXX. 47XXY. 47YY.

- **¿?ALGÚN S. de MICRODELECIÓN:** DiGeorge (22q-), Wolf-Hirschhorn (4p-), Cri-du-chat (5p-), síndrome de Prader-Willi, Angelmany 1p36-.

- **OTRAS:** Enfermedades ligadas a X, Enfermedades Monogénicas (de novo o de herencia paterna), Genotipado fetal en Rh-, Trombocitopenia Alóimmune Fetal. HPA-1<sup>a</sup>, etc.

# ¿Para qué vale? T-21



## Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis

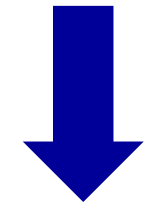
M. M. GIL\*, M. S. QUEZADA\*, R. REVELLO\*, R. AKOLEKAR\*† and K. H. NICOLAIDES\*†

\*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; †Fetal Medicine Unit, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK

Table 2 Studies reporting on the application of cell-free DNA analysis of maternal blood in screening for trisomy 21 in singleton pregnancy

| Study                                 | Method  | GA (weeks) | 1051 Trisomy 21 |                           | 21608 Non-trisomy 21 |                                |
|---------------------------------------|---------|------------|-----------------|---------------------------|----------------------|--------------------------------|
|                                       |         |            | Total (n)       | Detection (n (%), 95% CI) | Total (n)            | False positive (n (%), 95% CI) |
| Chiu (2011) <sup>41</sup>             | MPSS    | 13 (—)     | 86              | 86 (100, 95.8–100)        | 146                  | 3 (2.05, 0.43–5.89)            |
| Ehrich (2011) <sup>42</sup>           | MPSS    | 16 (8–36)  | 39              | 39 (100, 91.0–100)        | 410                  | 1 (0.24, 0.01–1.35)            |
| Palomaki (2011) <sup>43</sup>         | MPSS    | 15 (8–21)  | 212             | 209 (98.6, 95.9–99.7)     | 1471                 | 3 (0.20, 0.04–0.60)            |
| Sehnert (2011) <sup>44</sup>          | MPSS    | 15 (10–28) | 13              | 13 (100, 75.3–100)        | 34                   | 0 (0.00, 0.00–10.28)           |
| Ashoor (2012) <sup>45</sup>           | CSS     | 12 (11–13) | 50              | 50 (100, 92.9–100)        | 347                  | 0 (0.00, 0.00–1.06)            |
| Bianchi (2012) <sup>46</sup>          | MPSS    | 15 (10–23) | 89              | 89 (100, 95.9–100)        | 404                  | 0 (0.00, 0.00–0.91)            |
| Jiang (2012) <sup>48</sup>            | MPSS    | — (10–34)  | 16              | 16 (100, 79.4–100)        | 887                  | 0 (0.00, 0.00–0.42)            |
| Lau (2012) <sup>49</sup>              | MPSS    | 12 (11–28) | 11              | 11 (100, 71.5–100)        | 97                   | 0 (0.00, 0.00–3.73)            |
| Nicolaides (2012) <sup>50</sup>       | CSS     | 12 (11–13) | 8               | 8 (100, 63.1–100)         | 1941                 | 0 (0.00, 0.00–0.19)            |
| Norton (2012) <sup>51</sup>           | CSS     | 16 (10–38) | 81              | 81 (100, 95.6–100)        | 2888                 | 1 (0.04, 0.00–0.19)            |
| Sparks (2012) <sup>53</sup>           | CSS     | 18 (11–36) | 36              | 36 (100, 90.3–100)        | 131                  | 0 (0.00, 0.00–2.78)            |
| Guex (2013) <sup>55</sup>             | MPSS    | 12 (11–13) | 30              | 30 (100, 88.4–100)        | 146                  | 0 (0.00, 0.00–2.50)            |
| Liang (2013) <sup>57</sup>            | MPSS    | 21 (11–39) | 39              | 39 (100, 91.0–100)        | 367                  | 0 (0.00, 0.00–1.00)            |
| Nicolaides (2013) <sup>59</sup>       | SNP     | 13 (11–13) | 25              | 25 (100, 86.3–100)        | 204                  | 0 (0.00, 0.00–1.79)            |
| Song (2013) <sup>61</sup>             | MPSS    | 16 (11–21) | 8               | 8 (100, 63.1–100)         | 1733                 | 0 (0.00, 0.00–0.21)            |
| Verweij (2013) <sup>62</sup>          | CSS     | 14 (10–28) | 18              | 17 (94.4, 72.7–99.9)      | 486                  | 0 (0.00, 0.00–0.76)            |
| Bianchi (2014) <sup>63</sup>          | MPSS    | 17 (8–39)  | 5               | 5 (100, 47.8–100)         | 1947                 | 6 (0.31, 0.11–0.67)            |
| Comas (2014) <sup>64</sup>            | CSS/SNP | 14 (9–23)  | 4               | 4 (100, 39.8–100)         | 311                  | 0 (0.00, 0.00–1.18)            |
| Pergament (2014) <sup>71</sup>        | SNP     | 14 (7–40)  | 58              | 58 (100, 93.8–100)        | 905                  | 0 (0.00, 0.00–0.41)            |
| Porreco (2014) <sup>72</sup>          | MPSS    | 17 (9–37)  | 137             | 137 (100, 97.3–100)       | 3185                 | 3 (0.09, 0.02–0.28)            |
| Shaw (2014) <sup>73</sup>             | MPSS    | > 12       | 11              | 11 (100, 71.5–100)        | 184                  | 0 (0.00, 0.00–1.98)            |
| Stumm (2014) <sup>74</sup>            | MPSS    | 15 (11–32) | 41              | 40 (97.6, 87.2–99.9)      | 430                  | 0 (0.00, 0.00–0.85)            |
| Quezada (2015) <sup>75</sup>          | CSS     | 10 (10–11) | 32              | 32 (100, 89.1–100)        | 2753                 | 1 (0.04, 0.00–0.20)            |
| Song (2015) <sup>76</sup>             | MPSS    | 9 (8–12)   | 2               | 2 (100, 15.8–100)         | 201                  | 0 (0.00, 0.00–1.82)            |
| Pooled analysis (% (95% CI))          |         |            |                 |                           |                      |                                |
| Fixed effects model                   |         |            |                 | 99.2 (98.5–99.6)          |                      | 0.09 (0.05–0.13)               |
| Random effects model                  |         |            |                 | 99.2 (98.5–99.6)          |                      | 0.09 (0.05–0.14)               |
| Cochran's Q                           |         |            |                 | 10.7230 (P = 0.9858)      |                      | 27.2044 (P = 0.2474)           |
| I <sup>2</sup> statistic (% (95% CI)) |         |            |                 | 0.0 (0.0–39.6)            |                      | 15.5 (0.0–48.6)                |
| Egger bias                            |         |            |                 | −0.0512 (P = 0.6525)      |                      | 0.2367 (P = 0.2270)            |

TD: 99'2%  
FP: 0'09%



MEJOR  
+ PRECOZ

Only the first author of each study is given. CSS, chromosome-specific sequencing; GA, gestational age; MPSS, massively parallel shotgun sequencing; SNP, single nucleotide polymorphism-based method.

# ¿Para qué vale? T-18



## Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis

M. M. GIL\*, M. S. QUEZADA\*, R. REVELLO\*, R. AKOLEKAR\*† and K. H. NICOLAIDES\*†

\*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; †Fetal Medicine Unit, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK

Table 3 Studies reporting on the application of cell-free DNA analysis of maternal blood in screening for trisomy 18 in singleton pregnancy

| Study                                 | Method | GA (weeks) | 389 Trisomy 18 |                           | 21306 Non-trisomy 18 |                                |
|---------------------------------------|--------|------------|----------------|---------------------------|----------------------|--------------------------------|
|                                       |        |            | Total (n)      | Detection (n (%), 95% CI) | Total (n)            | False positive (n (%), 95% CI) |
| Chen (2011) <sup>2</sup>              | MPSS   | —          | 37             | 34 (91.9, 78.1–98.3)      | 252                  | 5 (1.98, 0.65–4.57)            |
| Sehnert (2011) <sup>44</sup>          | MPSS   | 15 (10–28) | 8              | 8 (100, 63.1–100)         | 39                   | 0 (0.00, 0.00–9.03)            |
| Ashoor (2012) <sup>45</sup>           | CSS    | 12 (11–13) | 50             | 49 (98.0, 89.4–99.9)      | 347                  | 0 (0.00, 0.00–1.06)            |
| Bianchi (2012) <sup>46</sup>          | MPSS   | 15 (10–23) | 36             | 35 (97.2, 85.5–99.9)      | 460                  | 0 (0.00, 0.00–0.80)            |
| Jiang (2012) <sup>48</sup>            | MPSS   | — (10–34)  | 12             | 12 (100, 73.5–100)        | 891                  | 1 (0.11, 0.00–0.62)            |
| Lau (2012) <sup>49</sup>              | MPSS   | 12 (11–28) | 10             | 10 (100, 69.2–100)        | 98                   | 0 (0.00, 0.00–3.69)            |
| Nicolaides (2012) <sup>50</sup>       | CSS    | 12 (11–13) | 2              | 2 (100, 15.8–100)         | 1947                 | 2 (0.10, 0.01–0.37)            |
| Norton (2012) <sup>51</sup>           | CSS    | 16 (10–38) | 38             | 37 (97.4, 86.2–99.9)      | 2888                 | 2 (0.07, 0.01–0.25)            |
| Palomaki (2012) <sup>52</sup>         | MPSS   | 14 (9–22)  | 59             | 59 (100, 93.9–100)        | 1912                 | 5 (0.26, 0.09–0.61)            |
| Sparks (2012) <sup>53</sup>           | CSS    | 18 (11–36) | 8              | 8 (100, 63.1–100)         | 159                  | 0 (0.00, 0.00–2.29)            |
| Guex (2013) <sup>55</sup>             | MPSS   | 12 (11–13) | 20             | 19 (95.0, 75.1–99.9)      | 156                  | 0 (0.00, 0.00–2.34)            |
| Liang (2013) <sup>57</sup>            | MPSS   | 21 (11–39) | 13             | 13 (100, 75.3–100)        | 393                  | 0 (0.00, 0.00–0.93)            |
| Nicolaides (2013) <sup>59</sup>       | SNP    | 13 (11–13) | 3              | 3 (100, 29.2–100)         | 226                  | 0 (0.00, 0.00–1.62)            |
| Song (2013) <sup>61</sup>             | MPSS   | 16 (11–21) | 2              | 2 (100, 15.8–100)         | 1739                 | 1 (0.06, 0.00–0.32)            |
| Bianchi (2013) <sup>63</sup>          | MPSS   | 17 (8–39)  | 2              | 2 (100, 15.8–100)         | 1950                 | 3 (0.15, 0.03–0.45)            |
| Pergament (2014) <sup>71</sup>        | SNP    | 14 (7–40)  | 24             | 24 (100, 85.8–100)        | 938                  | 0 (0.00, 0.00–0.39)            |
| Porreco (2014) <sup>72</sup>          | MPSS   | 17 (9–37)  | 39             | 36 (92.3, 79.1–98.4)      | 3283                 | 0 (0.00, 0.00–0.11)            |
| Shaw (2014) <sup>73</sup>             | MPSS   | > 12       | 7              | 7 (100, 59.0–100)         | 188                  | 0 (0.00, 0.00–1.94)            |
| Stumm (2014) <sup>74</sup>            | MPSS   | 15 (11–32) | 8              | 8 (100, 63.1–100)         | 463                  | 1 (0.22, 0.01–1.20)            |
| Quezada (2015) <sup>75</sup>          | CSS    | 10 (10–11) | 10             | 9 (90.0, 55.5–99.8)       | 2775                 | 5 (0.18, 0.06–0.42)            |
| Song (2015) <sup>76</sup>             | MPSS   | 9 (8–12)   | 1              | 1 (100, 2.50–100)         | 202                  | 0 (0.00, 0.00–1.81)            |
| Pooled analysis (% (95% CI))          |        |            |                |                           |                      |                                |
| Fixed effects model                   |        |            |                | 96.3 (94.3–97.9)          |                      | 0.12 (0.08–0.17)               |
| Random effects model                  |        |            |                | 96.3 (94.3–97.9)          |                      | 0.13 (0.07–0.20)               |
| Cochran's Q                           |        |            |                | 11.9512 (P = 0.9177)      |                      | 29.7620 (P = 0.0738)           |
| I <sup>2</sup> statistic (% (95% CI)) |        |            |                | 0.0 (0.0–41.5)            |                      | 2.8 (0–59.5)                   |
| Egger bias                            |        |            |                | −0.2031 (P = 0.2831)      |                      | 0.4687 (P = 0.0513)            |

Only the first author of each study is given. CSS, chromosome-specific sequencing; GA, gestational age; MPSS, massively parallel shotgun sequencing; SNP, single nucleotide polymorphism-based method.

**TD: 96'3%**  
**FP: 0'12%**

# ¿Para qué vale? T-13



## Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis

M. M. GIL\*, M. S. QUEZADA\*, R. REVELLO\*, R. AKOLEKAR\*† and K. H. NICOLAIDES\*†

\*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; †Fetal Medicine Unit, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK

Table 4 Studies reporting on the application of cell-free DNA analysis of maternal blood in screening for trisomy 13 in singleton pregnancy

| Study                                 | Method | GA (weeks) | 139 Trisomy 13       |                           | 18059 Non-trisomy 13 |                                |
|---------------------------------------|--------|------------|----------------------|---------------------------|----------------------|--------------------------------|
|                                       |        |            | Total (n)            | Detection (n (%), 95% CI) | Total (n)            | False positive (n (%), 95% CI) |
| Chen (2011) <sup>2</sup>              | MPSS   | —          | 25                   | 25 (100, 86.3–100)        | 264                  | 3 (1.14, 0.24–3.29)            |
| Bianchi (2012) <sup>46</sup>          | MPSS   | 15 (10–23) | 14                   | 11 (78.6, 49.2–95.3)      | 485                  | 0 (0.00, 0.00–0.76)            |
| Jiang (2012) <sup>48</sup>            | MPSS   | — (10–34)  | 2                    | 2 (100, 15.8–100)         | 901                  | 0 (0.00, 0.00–0.41)            |
| Lau (2012) <sup>49</sup>              | MPSS   | 12 (11–28) | 2                    | 2 (100, 15.8–100)         | 106                  | 0 (0.00, 0.00–3.42)            |
| Palomaki (2012) <sup>52</sup>         | MPSS   | 14 (9–22)  | 12                   | 11 (91.7, 61.5–99.8)      | 1959                 | 16 (0.82, 0.47–1.32)           |
| Ashoor (2013) <sup>54</sup>           | CSS    | 13 (11–26) | 10                   | 8 (80.0, 44.4–97.5)       | 1949                 | 1 (0.05, 0.00–0.29)            |
| Guex (2013) <sup>55</sup>             | MPSS   | 12 (11–13) | 13                   | 13 (100, 75.3–100)        | 163                  | 0 (0.00, 0.00–2.24)            |
| Liang (2013) <sup>57</sup>            | MPSS   | 21 (11–39) | 3                    | 3 (100, 29.2–100)         | 403                  | 1 (0.25, 0.01–1.38)            |
| Nicolaides (2013) <sup>59</sup>       | SNP    | 13 (11–13) | 1                    | 1 (100, 2.5–100)          | 228                  | 0 (0.00, 0.00–1.61)            |
| Song (2013) <sup>61</sup>             | MPSS   | 16 (11–21) | 1                    | 1 (100, 2.5–100)          | 1740                 | 0 (0.00, 0.00–0.21)            |
| Bianchi (2013) <sup>63</sup>          | MPSS   | 17 (8–39)  | 1                    | 1 (100, 2.5–100)          | 1913                 | 3 (0.16, 0.03–0.46)            |
| Hall (2014) <sup>67*</sup>            | SNP    | 16 (12–22) | 14                   | 14 (100, 76.8–100)        | 49                   | 0 (0.00, 0.00–7.25)            |
| Pergament (2014) <sup>71</sup>        | SNP    | 14 (7–40)  | 11                   | 11 (100, 71.5–100)        | 953                  | 0 (0.00, 0.00–0.39)            |
| Porreco (2014) <sup>72</sup>          | MPSS   | 17 (9–37)  | 16                   | 14 (87.5, 61.7–98.5)      | 3306                 | 0 (0.00, 0.00–0.11)            |
| Shaw (2014) <sup>73</sup>             | MPSS   | > 12       | 3                    | 3 (100, 29.2–100)         | 192                  | 0 (0.00, 0.00–1.90)            |
| Stumm (2014) <sup>74</sup>            | MPSS   | 15 (11–32) | 5                    | 5 (100, 47.8–100)         | 466                  | 0 (0.00, 0.00–0.79)            |
| Quezada (2015) <sup>75</sup>          | CSS    | 10 (10–11) | 5                    | 2 (40.0, 52.8–85.3)       | 2780                 | 2 (0.07, 0.01–0.26)            |
| Song (2015) <sup>76</sup>             | MPSS   | 9 (8–12)   | 1                    | 1 (100, 2.5–100)          | 202                  | 0 (0.00, 0.00–1.81)            |
| Pooled analysis (% (95% CI))          |        |            |                      |                           |                      |                                |
| Fixed effects model                   |        |            | 91.7 (86.9–95.5)     |                           | 0.11 (0.06–0.16)     |                                |
| Random effects model                  |        |            | 91.8 (85.0–95.6)     |                           | 0.13 (0.05–0.26)     |                                |
| Cochran's Q                           |        |            | 21.6858 (P = 0.1971) |                           | 50.2813 (P < 0.0001) |                                |
| I <sup>2</sup> statistic (% (95% CI)) |        |            | 21.6 (0.0–55.3)      |                           | 66.2 (38.7–78.2)     |                                |
| Egger bias                            |        |            | −0.6143 (P = 0.1104) |                           | 0.5732 (P = 0.0907)  |                                |

**TD: 91'7%**  
**FP: 0'11%**

Only the first author of each study is given. \*Hall reports 15 cases but one case is from Nicolaides 2013. CSS, chromosome-specific sequencing; GA, gestational age; MPSS, massively parallel shotgun sequencing; SNP, single nucleotide polymorphism-based method.



# ¿Para qué vale?

## Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146 958 pregnancies

H. ZHANG\*†#, Y. GAO\*†#, F. JIANG\*†, M. FU\*†, Y. YUAN\*†, Y. GUO\*†, Z. ZHU\*†, M. LIN\*†, Q. LIU\*†, Z. TIAN\*‡, H. ZHANG\*§, F. CHEN¶\*\*, T. K. LAU††, L. ZHAO\*†, X. YI\*¶, Y. YIN\*¶ and W. WANG\*†

\*BGI-Diagnostics, Shenzhen, China; †BGI Clinical Laboratories-Shenzhen, Shenzhen, China; ‡BGI Clinical Laboratories-Tianjin, Tianjin, China; §BGI Clinical Laboratories-Wuhan, Wuhan, China; ¶BGI-Shenzhen, Shenzhen, China; \*\*Section of Molecular Disease Biology, Department of Veterinary Disease Biology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ††Fetal Medicine Centre, Paramount Medical Centre, Hong Kong, China

**Results** NIPT was performed and results obtained in 146.958 samples, for which outcome data were available in 112 669 (76.7%).

**1°. The overall sensitivity of NIPT was 99.17%, 98.24% and 100% for trisomies 21, 18 and 13, respectively, and specificity was 99.95%, 99.95% and 99.96% .**

**2°. Aneuploidy was confirmed in 720/781 cases positive for trisomy 21, 167/218 cases positive for trisomy 18 and 22/67 cases positive for trisomy 13 on NIPT.**

**3°. Nine false negatives were identified, including six cases of trisomy 21 and three of trisomy 18.**

**4°. Repeat blood sampling was required in 3213 cases and 145 had test failure.**

**5°. There was no significant difference in test performance between the 72 382 high-risk and 40 287 low-risk subjects**

**6°. The major factors contributing to false-positive and false-negative NIPT results were maternal copy number variant and fetal/placental mosaicism, but fetal fraction had no effect.**

# ¿Para qué vale?

TAMBIÉN PARA

- 45XO: TD: 90'3%. FP: 0'23%
- 47XXX. 47XXY. 47XYY: TD: 93%. FP: 0'14%

PERO

¡CUESTIONABLE..... CONTROVERTIDO! ¿¿¿ ???

# MICRODELECCIONES ¿?

TD: ¿? 60-95%

|                                                   |                 |
|---------------------------------------------------|-----------------|
| Microdeleciones:                                  | 1:x nacimientos |
| • Síndrome de DiGeorge (22q11.2 deletion) [3 Mb]  | 2.000           |
| • Síndrome deleción 1p36 [3-5 Mb]                 | 5.000           |
| • Prader-Willi (pat15q11-13 del) [5-6 Mb]         | 15.000          |
| • Síndrome de Angelman (mat15q11-13 del) [5-6 Mb] | 15.000          |
| • Síndrome Cri-du-chat (5p deletion) [9-11Mb]     | 50.000          |

## Test Prenatal No Invasivo: Resultados Microdeleciones

| Nº casos analizados                    | 6831 |                       |                  |                  |                                                                               |
|----------------------------------------|------|-----------------------|------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Resultados ALTO RIESGO                 | 31   | 0,45%                 |                  |                  |                                                                               |
| Resultados ALTO RIESGO Microdeleciones | 31   | Positivos confirmados | Falsos positivos | Falsos negativos | Comentarios                                                                   |
| 22q11.2                                | 15   | 2                     | 11               | -                | 2 sin seguimiento                                                             |
| Monosomia 1p36                         | 2    | 1                     | 1                | -                | Pendiente confirmación Array                                                  |
| Síndrome Cri-Du-Chat                   | 3    | 2                     | 1                | 1 *              | *Pendiente confirmación molecular                                             |
| Síndrome Angelman                      | 9    | 0                     | 9                | -                |                                                                               |
| Síndrome Prader-Willi                  | 2    | 0                     | 2                | -                | 1 falso positivo por alta homocigosidad en región del 15q de la microdeleción |

Poco frecuentes. Poca casuística. TD discordantes.

Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47: 137–141  
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.15845

## Opinion

Cell-free DNA testing for 22q11.2 deletion syndrome: appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening

From a public health perspective, which emphasizes health improvements at the population level, there is clearly insufficient evidence to support routine prenatal screening for 22q11.2 DS.



TEST PRENATAL NO INVASIVO  
Estudio prenatal no invasivo para la detección de aneuploidías mediante análisis del ADN fetal libre en sangre materna.

LABORATORIO DE ANÁLISIS  
ECHEVARNE

2016

Currently, no professional society actively endorses routine cfDNA screening for 22q11.2 DS, and some advise explicitly against it<sup>24</sup>.

# ¿Para qué vale? RESUMEN

|                 | TD    | FP    |
|-----------------|-------|-------|
| T-21            | 99'2% | 0'09% |
| T-18            | 96'3% | 0'12% |
| T-13            | 91'7% | 0'11% |
| XO              | 90'3% | 0'23% |
| 47XXX/ XXY/ XYY | 93%   | 0'14% |

## HABLAR CON EL GENETISTA

- Asignar sexo.
- Ciertas Enfermedades ligadas a X.
- Genotipado RhD fetal en gestantes RhD-negativo
- Trombocitopenia Aloimmune Fetal. HPA-1a.
- Ciertas Enfermedades Monogénicas.
- Etc.

# ¿Cómo se interpretan los resultados?

Número de fetos: 1

RESULTADO: No se detecta aneuploidía

| Cromosomas       | Resultado                 | Interpretación                                        |
|------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------|
| Cromosoma 21     | No se detecta aneuploidía | Compatible con dos copias de cromosoma 21             |
| Cromosoma 18     | No se detecta aneuploidía | Compatible con dos copias de cromosoma 18             |
| Cromosoma 13     | No se detecta aneuploidía | Compatible con dos copias de cromosoma 13             |
| Cromosomas X e Y | No se detecta aneuploidía | Compatible con dos copias de cromosomas sexuales (XX) |

Sexo fetal: Femenino

## METODOLOGÍA EMPLEADA

Análisis del ADN fetal libre mediante MPS (Massive Parallel sequencing) del genoma completo, en Secuenciador Illumina Next Seq 500 y análisis bioinformático de última generación.

## OBSERVACIONES

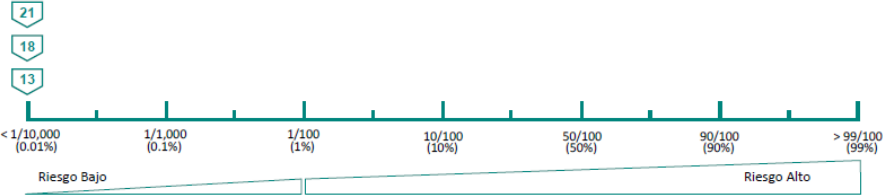
VeriRef® es un test de laboratorio que analiza, a partir del ADN fetal en sangre materna, el riesgo de existencia de aneuploidías en los cromosomas 13, 18, 21, X e Y en el feto. Este test presenta los siguientes rendimientos:

| Cromosoma   | N   | Sensibilidad    | 95% IC     | Especificidad    | 95% IC     |
|-------------|-----|-----------------|------------|------------------|------------|
| 21          | 500 | >99.9% (90/90)  | 96.0-100.0 | 99.8% (409-410)  | 98.7-100.0 |
| 18          | 501 | 97.4% (37/38)   | 86.2-99.9  | 99.6% (461/463)  | 98.5-100.0 |
| 13          | 501 | 87.5% (14/16)   | 61.7-98.5  | >99.9% (485/485) | 99.2-100.0 |
| Monosomía X | 508 | 95.0% (19/20)   | 75.1-99.9  | 99.0% (485/488)  | 97.6-99.7  |
| XX          | 508 | 97.6% (243/249) | 94.8-99.1  | 99.2% (257/299)  | 97.2-99.9  |
| XY          | 508 | 99.1% (227/229) | 96.9-99.9  | 98.9% (276/279)  | 96.9-99.8  |

Un resultado de riesgo alto, debe ser confirmado a partir de una muestra de líquido amniótico o vellosidad corial. En estos casos ofrecemos la confirmación gratuita mediante QF-PCR o CGH array.

VeriRef® presenta una tasa de no obtención de resultados inferior al 0,1% para cualquier índice de masa corporal y grupo étnico y es capaz de detectar aneuploidías con un porcentaje de ADN fetal inferior al 1,4%.

| Resultados de la prueba |                | Porcentaje de ADN Libre Fetal: 10.8% |                                       |
|-------------------------|----------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| CROMOSOMA               | RESULTADO      | PROBABILIDAD                         | RECOMENDACIÓN                         |
| Trisomía 21 (T21)       | Riesgo Bajo    | Menor de 1/10,000 (0.01%)            | Revise los resultados con el paciente |
| Trisomía 18 (T18)       | Riesgo Bajo    | Menor de 1/10,000 (0.01%)            | Revise los resultados con el paciente |
| Trisomía 13 (T13)       | Riesgo Bajo    | Menor de 1/10,000 (0.01%)            | Revise los resultados con el paciente |
| Sexo Fetal              | Feto Masculino | Mayor de 99/100 (99%)                | Revise los resultados con el paciente |
| Análisis X,Y            | XY             | Mayor de 99/100 (99%)                | Revise los resultados con el paciente |



## DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA

Las pruebas de Harmony Prenatal Test miden la proporción relativa de cromosomas para ayudar a determinar el riesgo de trisomías fetales 21, 18 y 13. Las pruebas desarrolladas en el laboratorio de Ariosa realizan un análisis dirigido de ADN libre en sangre materna e incorporan la fracción fetal de ADN libre en los resultados de las pruebas. Los resultados de las pruebas también incorporan el riesgo relacionado con la edad de la madre (o de la donante de óvulos) y con la edad gestacional en base a la información obtenida en el formulario de solicitud de la prueba. Las pruebas se han validado en embarazos únicos y de gemelos de al menos 10 semanas de edad gestacional. Las pruebas no están previstas, ni se han validado, para el diagnóstico o el uso en casos de embarazos con más de dos fetos, mosaicismo, aneuploidía cromosómica parcial, translocación o aneuploidía materna. El análisis del ADN libre no siempre está en correlación con el genotipo fetal. No todos los fetos aneuploides se clasificarán de riesgo alto, y algunos fetos euploides tendrán un resultado de riesgo alto. Los resultados deben considerarse junto con otros criterios clínicos y comunicarse en una situación que incluya un asesoramiento apropiado.

El Análisis X,Y mide las proporciones de los cromosomas X e Y. Se obtiene información sobre el sexo fetal y sobre el riesgo de condiciones cromosómicas sexuales (monosomía X, XXY, XYY, XXX, XYYY) cuando el riesgo sea igual o superior al 1 %. El Análisis X,Y solo se ha validado en embarazos únicos.

## DATOS CLÍNICOS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Tasa de Detección                                                                                                                                                                      | Tasa de Falsos Positivos     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| T21                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | > 99%<br>(95% IC: 95-100%)                                                                                                                                                             | < 0.1%<br>(95% IC: 0.0-0.2%) |
| T18                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | > 96%<br>(95% IC: 93-100%)                                                                                                                                                             | < 0.1%<br>(95% IC: 0.0-0.3%) |
| T13                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Dada la singularidad de la afección, la cantidad de casos T13 analizados es limitada.<br>Tasa de detección: 8 de 10 con Harmony<br>Tasa de falsos positivos: < 0.1% (95% IC: 0.0-0.3%) |                              |
| Las tasas de detección y falsos positivos se basan en un punto de corte de riesgo de 1/100 (1%) y en embarazos únicos no procedentes de donación de óvulos. El valor predictivo negativo para las trisomías 21, 18 y 13 es superior al 99%. El valor predictivo positivo varía según la prevalencia. |                                                                                                                                                                                        |                              |
| Análisis X,Y                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Precisión > 99% para el sexo masculino o femenino<br>(95% IC: 98.3-100%)                                                                                                               |                              |
| El Análisis X,Y también proporciona la probabilidad de aneuploidías cromosómicas sexuales fetales sin mosaicismo. El rendimiento de la prueba varía según la condición.                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                        |                              |

REFERENCIAS: Norton ME et al. (2012) Am J Obstet Gyn 207(2):137.e1-6; Nicolides KH et al. (2012) Am J Obstet Gyn 207(5):374.e1-6; Ashoor G et al. (2013) Ultrasound Obstet Gynecol 41(1):21-5, data on file

La prueba de Harmony Prenatal Test está prevista para el uso clínico y no debe considerarse como un método de investigación. El laboratorio clínico de diagnóstico de Ariosa (Ariosa Diagnostics Clinical Laboratory), que de acuerdo con la Ley de Mejora de los Laboratorios Clínicos de 1995 (Clinical Laboratory Improvement Act, CLIA) está certificado como centro cualificado para realizar pruebas de alta complejidad clínica, desarrolló la prueba y determinó sus características de rendimiento. La Administración de Alimentos y Fármacos de los EE. UU. no ha rechazado ni ha aprobado la prueba.

CLIA # 05D2032812 STATE # CLF 341864

## TEST DE CRIBADO, NO DX. Concepto de Riesgo:

- BAJO RIESGO: < 1 en 10.000. (0'01%)
- ALTO RIESGO: > 99 en 100. (99%)



# LR

# “LIKELIHOOD RATIO”

- **LIKELIHOOD: Probabilidad**
- **RATIO: razón, relación, proporción**
  - Razón de probabilidad.
  - Cociente de probabilidad
  - Índice de Probabilidad
  - Razón de Verosimilitud

**LR. Relacionan la razón en que un hallazgo es encontrado en los pacientes con la enfermedad vs los pacientes sin la enfermedad**

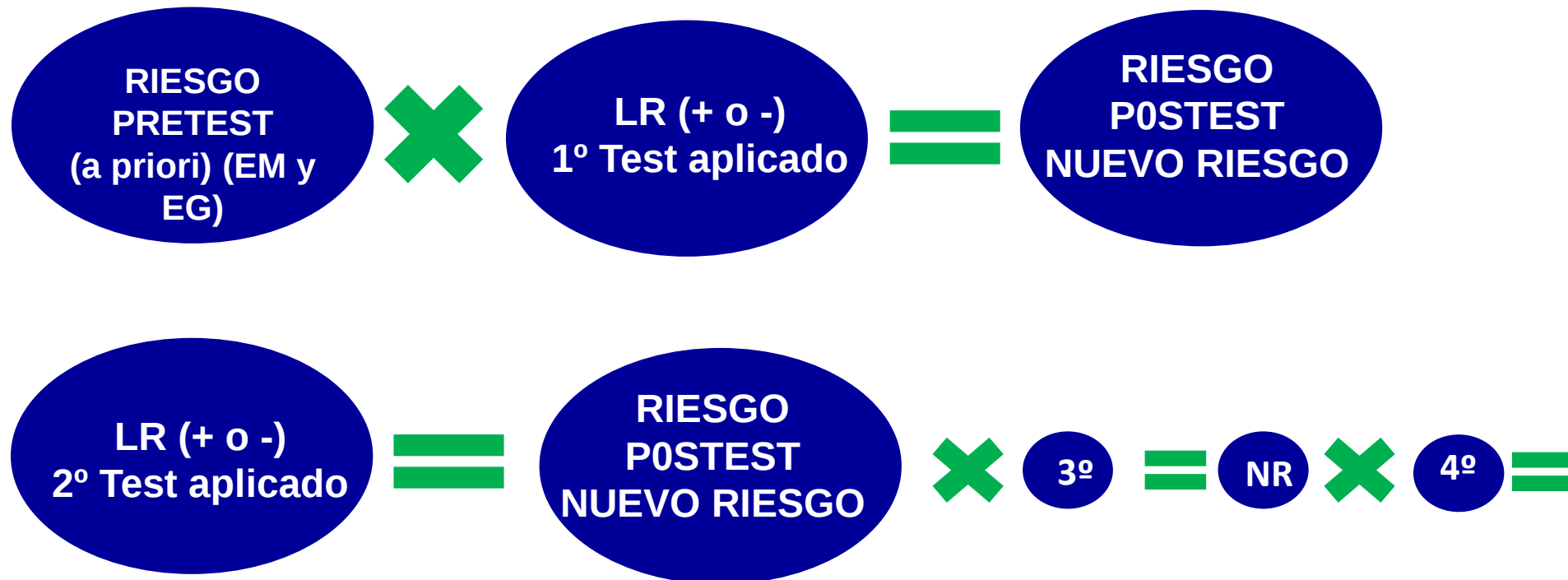
### Cribado secuencial

- Toda mujer tiene un cierto riesgo de que su feto esté afectado por una anomalía cromosómica.
- El riesgo inicial o *a priori* depende de la edad materna y la edad gestacional.
- El riesgo individual paciente-específico se calcula multiplicando el riesgo *a priori* por una serie de cocientes de probabilidad, que dependen del resultado de una serie de pruebas de cribado llevadas a cabo a lo largo del embarazo.
- Cada vez que se realiza una prueba, el riesgo *a priori* se multiplica por el cociente de probabilidad de esa prueba para calcular el nuevo riesgo, que pasa a ser el riesgo *a priori* de la siguiente prueba.

## RIESGO ESPECÍFICO-PACIENTE. CÁLCULO

Aplicar método que permita combinar la probabilidad de 2 fenómenos independientes: probabilidad pre-test y LR (+ y -) del test aplicado (Teorema de Bayes u otros), simplemente multiplicando ambos.

La ecografía de las 11–13<sup>+6</sup> semanas Fetal Medicine Foundation, Londres, 2004



# ¿Cómo se interpretan los resultados? LR

Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 249–266  
Published online 1 February 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.14791



Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis

M. M. GIL\*, M. S. QUEZADA\*, R. REVELLO\*, R. AKOLEKAR\*† and K. H. NICOLAIDES\*†

\*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; †Fetal Medicine Unit, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK

|                   |                | DR    | FPR   | LR +ve | LR -ve |
|-------------------|----------------|-------|-------|--------|--------|
| <b>Trisomy 21</b> | <b>n=1,051</b> | 99.2% | 0.09% | 1102   | 125    |
| <b>Trisomy 18</b> | <b>n= 389</b>  | 96.3% | 0.13% | 740    | 27     |
| <b>Trisomy 13</b> | <b>n= 139</b>  | 91.0% | 0.13% | 700    | 11     |



## Trisomy 21

- **DR** **99.2%**
- **FPR** **0.09%**
- **LR +ve** **1102**
- **LR -ve** **125**

| <i>a priori</i> risk | <i>Odds of being affected</i> |                 |
|----------------------|-------------------------------|-----------------|
|                      | cfDNA +ve                     | cfDNA -ve       |
| 1:100,000            | 1 in 92 (1.1%)                | 1 in 12,500,000 |
| 1:10,000             | 1 in 10 (10.0%)               | 1 in 1,250,000  |
| 1:1,000              | 1 in 1.9 (52.6%)              | 1 in 125,000    |
| 1:100                | 1 in 1.09 (91.7%)             | 1 in 12,500     |
| 1:10                 | 1 in 1.009 (99.1%)            | 1 in 1,250      |
| 1:2                  | 1 in 1.002 (99.8%)            | 1 in 250        |

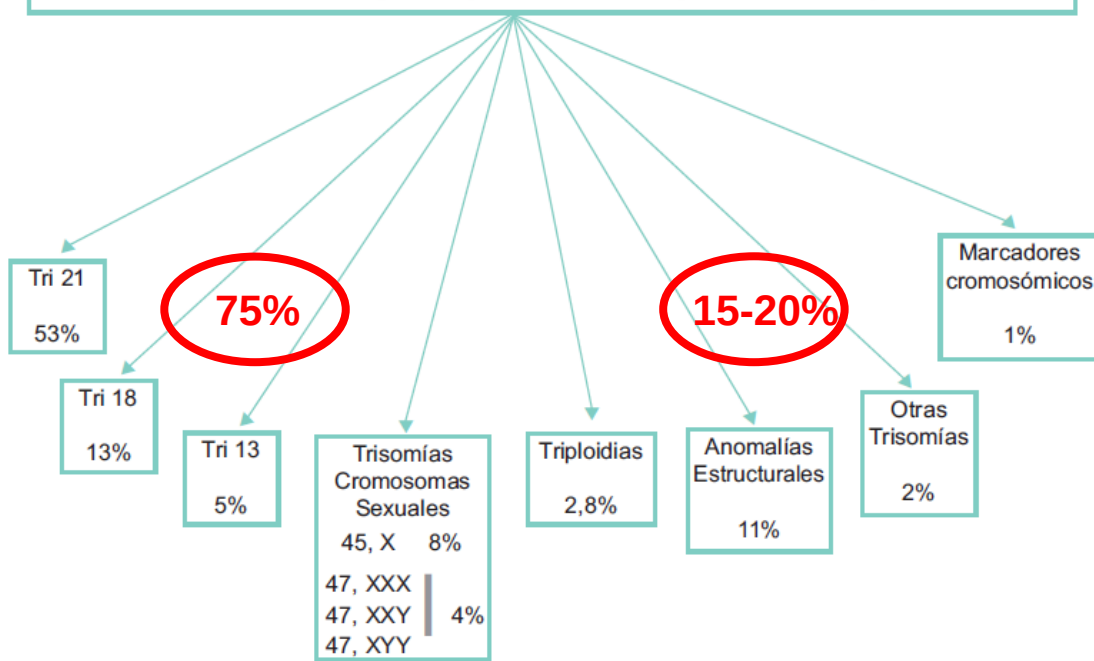
# ¿Qué hacer ante los resultados?

- BAJO RIESGO: Riesgo a priori x LR – de TPNI: **STOP**
- ALTO RIESGO: Riesgo a priori x LR + de TPNI: **PI**
  - ¿SEN y ESP del 100% ?
  - Cribado “avanzado”, No DX. (FP 0’09 = 90/100.000)
  - Posibilidad resultados discordantes: 1º. Mosaicismo confinado a placenta 2º. Mosaicismo fetal. 3º. Gemelo aneuploide-efanescente. 4º. Anomalías del Cariotipo materno. 5º. Tumores secretores, Reordenamientos, etc.
- NO RESULTADOS (5%): **REPETIR** (2ª muestra: 100%, 50%, 75%. Individualizar.

# ¿Aporta la misma información cf-DNA que Citogenética convencional

TABLA II

Nº de anomalías cromosómicas en 10.323 casos. Procedentes de 16 registros europeos basados en datos de diagnóstico prenatal, mortinatos y nacidos hasta el primer año



Recogidos entre 2000-2006. European Journal of Human Genetics (2012)

DOCUMENTOS DE CONSENSO



## DIAGNÓSTICO PRENATAL EN EL 1º TRIMESTRE

### DIAGNÓSTICO PRENATAL EN EL 1º TRIMESTRE

#### ANÁLISIS DE DNA LIBRE FETAL EN SANGRE MATERNA

Javier Arenas Ramírez

Alamillo CML et al. A third of abnormalities found after first-trimester screening are different than expected: 10-year experience from a single center. Prenat Diagn 2013; 33: 251–256.

**97 casos con anomalías cromosómicas : 48% T-21, 16% T-18, 6% T-13, 9% Turner, 4% aneuploidias ligadas al sexo, 9% mosaicos y 6% reordenamientos cromosómicos**

Kazerouni NN et al. Detection rate of quadruple-marker screening determined by clinical follow-up and registry data in the statewide California program, July 2007 to February 2009. Prenat Diagn 2011; 31: 901–906.

**48% T-21, 14% T-18, 2% T-13, 8% Turner, 2% triploidia, 1% Klinefelter y 25% de otras anomalías.**

---

## Replacing the Combined Test by Cell-Free DNA Testing in Screening for Trisomies 21, 18 and 13: Impact on the Diagnosis of Other Chromosomal Abnormalities

Argyro Syngelaki<sup>a</sup> Eugene Pergament<sup>b</sup> Tessa Homfray<sup>a</sup> Ranjit Akolekar<sup>c</sup>  
Kypros H. Nicolaides<sup>a</sup>

**Conclusions:** Screening by cfDNA testing, contingent on results of combined testing, improves detection of trisomies, but misses a few of the other chromosomal abnormalities detected by screening with the combined test.

# Impacto de TPNI.

- Comercial.
- Práctica Clínica:
  - P. Invasivos.
  - Citogenética convencional
- Profesional Ético
- Política Sanitaria.
- Etc.

# Impacto de TPNI.

**TABLA III**  
**TESTS OFERTADOS EN ESPAÑA 2012-13**

| Test prenatal          | Secuenciación                                                                  | Publicaciones                                      | Tri 21               | Tri 18               | Otras Trisomías                  |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|
| TRISONIM (BGI)         | NGS                                                                            | Dan y col (2012)                                   | 100% S<br>99,6% esp  | 100% S<br>99,6% esp  | Tri 13, trisomías crom. sexuales |
| HARMONY (Ariosa)       | DANSR (Technology incorporating target sequencing and FORTE algorithm)         | Norton y col (2012)<br>Nicolaidis y col (2012)     | 100% S<br>99,7% esp  | 97,4% S<br>99,9% esp | Tri 13                           |
| Materni T21 (Sequenom) | NGS (SEQureDx, Technology incorporating massively parallel shotgun sequencing) | Ehrich y col (2011)<br>Palomaki y col (2011, 2012) | 98.6% S<br>99,8% esp | 100% S<br>99,7% esp  | Tri 13 y Tri Sexuales            |
| PANORAMA (Natera)      | NGS SN-P based Target Aneuploidy Testing                                       | Zimmermann y col (2013)                            |                      |                      | Tri 13 y Tri Sexuales            |
| Nace Plus (Verinata)   | NGS, SAFer algorithm                                                           | Sehnert et al, Bianchi et al (2012)                | 100% S<br>100% esp   | 97,2% S<br>100% esp  | Tri 13 y Tri Sexuales            |

NGS (next-generation sequencing = massively parallel sequencing)

DANSR (Digital analysis of selected regions)

TrisoNIM®

NIMGenetics  
New Integrated Medical Genetics

华大基因  
BGI

Harmony™  
PRENATAL TEST  
Ariosa™  
DIAGNOSTICS

sequenom

sequenom

sequenom

SensiGene

NextView

MaterniT21

Heredi-T

panorama™  
prenatal test

natera™  
Conceive. Deliver.

Verinata  
Health™

acquired by

illumina™

**VIAJAR**  
**RESULTADOS 2s.**  
**800-900€**

# Impacto de TPNI. COMERCIAL

Test prenatal no invasivo

**NACE** | NON-INVASIVE  
ANALYSIS FOR  
CHROMOSOMAL  
EXAMINATION

**TOMORROW**  
test prenatal no invasivo  
Test Prenatal No Invasivo



**neoBona**<sup>®</sup>  
Certitude for you

**LABCO**  
Quality Diagnostics



**PART CLÍNIC**  
Parto natural hospitalario



**NUEVO**  
Test NO invasivo  
de Síndrome de Down

**NUEVO**  
Predicción prenatal de  
riesgo cardiovascular

**NEW**  
Evaluación postnatal de  
riesgo cardiovascular

**genagen**

**NIDA**<sup>®</sup>  
NON INVASIVE PRENATAL TESTING FOR  
DETECTION OF ANEUPLOIDIES (Chr. 21, 18, 13, X, Y)

|                           | 1                         | 2                         | 3                                         |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|
|                           | TPNI BÁSICO               | TPNI BÁSICO + 22q11.2     | TPNI AMPLIADO                             |
| Trisomía 21<br>S. Down    | Trisomía 21<br>S. Down    | Trisomía 21<br>S. Down    | Trisomía 21<br>S. Down                    |
| Trisomía 18<br>S. Edwards | Trisomía 18<br>S. Edwards | Trisomía 18<br>S. Edwards | Trisomía 18<br>S. Edwards                 |
| Trisomía 13<br>S. Patau   | Trisomía 13<br>S. Patau   | Trisomía 13<br>S. Patau   | Trisomía 13<br>S. Patau                   |
| Monosomía X<br>S. Turner  | Monosomía X<br>S. Turner  | Monosomía X<br>S. Turner  | Monosomía X<br>S. Turner                  |
| Sexo fetal                | Sexo fetal                | Sexo fetal                | Sexo fetal                                |
| Triploidia                | Triploidia                | Triploidia                | Triploidia                                |
|                           |                           | 22q11.2<br>S. di George   | 22q11.2<br>S. di George                   |
|                           |                           |                           | 1p36                                      |
|                           |                           |                           | 5p<br>S. Cri-du-Chat                      |
|                           |                           |                           | 15q11.2<br>S. Prader-Willi<br>S. Angelman |

# ETC...

## 2014-15

## NO VIAJAR RESULTADOS 5 días 400-500€

\* TPNI Básico: 550€ / Plazo de entrega: 8 días laborables (de lunes a viernes)\*

\* TPNI Básico + 22q11.2: 700€ / Plazo de entrega: 8 días laborables (de lunes a viernes)\*

\* TPNI Ampliado: 750€ / Plazo de entrega: 8 días laborables (de lunes a viernes)\*

ORIGINAL ARTICLE

Global perspectives on clinical adoption of NIPT

Mollie A. Minear<sup>1</sup>, Celine Lewis<sup>2</sup>, Subarna Pradhan<sup>3</sup> and Subhashini Chandrasekharan<sup>3\*</sup>

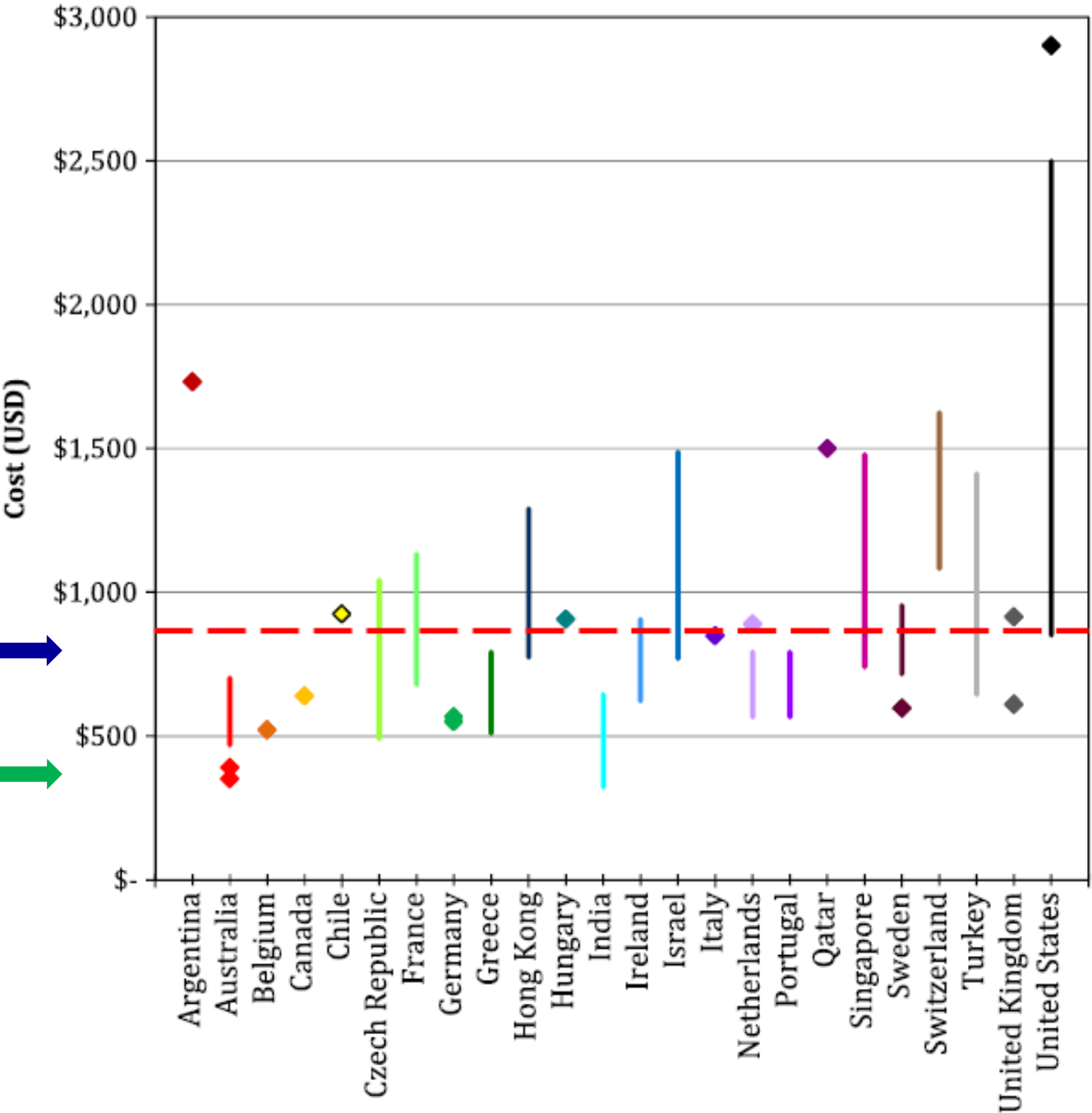
<sup>1</sup>Duke Science & Society, Duke University, Durham, NC, USA

<sup>2</sup>Genomic and Genetic Medicine, UCL Institute of Child Health and Great Ormond Street Hospital NHS Foundation Trust, London, UK

<sup>3</sup>Duke Global Health Institute, Duke University, Durham, NC, USA

Prenatal Diagnosis 2015, 35, 959–967

MEDIA: 874\$



# Impacto de TPNI. COMERCIAL

TE DA LOS RESULTADOS MÁS RÁPIDO EN COMPARACIÓN CON LOS TESTS DE CRIBADO TRADICIONALES?

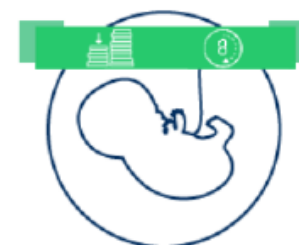
da los resultados más rápido que los tests tradicionales; tendrás los resultados en 5 a 7 días laborables tras la recepción de la muestra en el laboratorio (excepto si se requiere un análisis más detallado).

**AÑADIR A LA CESTA 680 €**



A partir del 1 de octubre, el Test Prenatal No Invasivo de ofrece resultados en 8 días laborables para:

**TPNI BÁSICO:** Trisomías 21, 18, 13 + Monosomía X + Triploidia + Sexo fetal: **560 €**



**TPNI:**  
Mejoramos precios.  
Resultados en 8 días.

## No control médico

¿quién da la información?  
¿quién interpreta los resultados?  
¿quién decide si PI o TPNI?  
¿quién asesora sobre ILE?

**COMPRAR TRATAMIENTO**

Test Cribado Prenatal  
Test Cribado Prenatal No Invasivo



¿Qué es?



Precio



Comprar  
tratamiento

**Test prenatal no invasivo en sangre materna en Megalab Madrid**

Megalab Madrid



Descubre mediante una analítica de sangre la posibilidad de que tu bebé padezca alguna de las enfermedades cromosómicas más frecuentes. iGlobalMed y los Laboratorios Megalab Madrid te ofrecen el test prenatal no invasivo al mejor precio y con citas inmediatas.

**MEJOR PRECIO GARANTIZADO**

Antes:  
**450 €**

Ahora:  
**425 €**

**PEDIR CITA**  
PAGA Y SEÑAL DE 15 €

# Impacto de TPNI. COMERCIAL

## REVIEW

Prenatal Diagnosis 2015, 35, 1167–1175

## Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: a systematic review of Internet advertising to potential users by commercial companies and private health providers

Heather Skirton<sup>1\*</sup>, Lesley Goldsmith<sup>1</sup>, Leigh Jackson<sup>1</sup>, Celine Lewis<sup>2</sup> and Lyn S. Chitty<sup>2</sup><sup>1</sup>Faculty of Health and Human Sciences, Plymouth University, Plymouth, United Kingdom<sup>2</sup>Genetics and Genomic Medicine, UCL Institute of Child Health and Great Ormond Street Hospital NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

\*Correspondence to: Heather Skirton, Email: h.skirton@plymouth.ac.uk

### ABSTRACT

**Background** The development of non-invasive prenatal testing has increased accessibility of fetal testing. Companies are now advertising prenatal testing for aneuploidy via the Internet.

**Objectives** The aim of this systematic review of websites advertising non-invasive prenatal testing for aneuploidy was to explore the nature of the information being provided to potential users.

**Methods** We systematically searched two Internet search engines for relevant websites using the following terms: ‘prenatal test’, ‘antenatal test’, ‘non-invasive test’, ‘noninvasive test’, ‘cell-free fetal DNA’, ‘cffDNA’, ‘Down syndrome test’ or ‘trisomy test’. We examined the first 200 websites identified through each search. Relevant web-based text was examined, and key topics were identified, tabulated and counted. To analyse the text further, we used thematic analysis.

**Main results** Forty websites were identified. Whilst a number of sites provided balanced, accurate information, in the majority supporting evidence was not provided to underpin the information and there was inadequate information on the need for an invasive test to definitely diagnose aneuploidy.

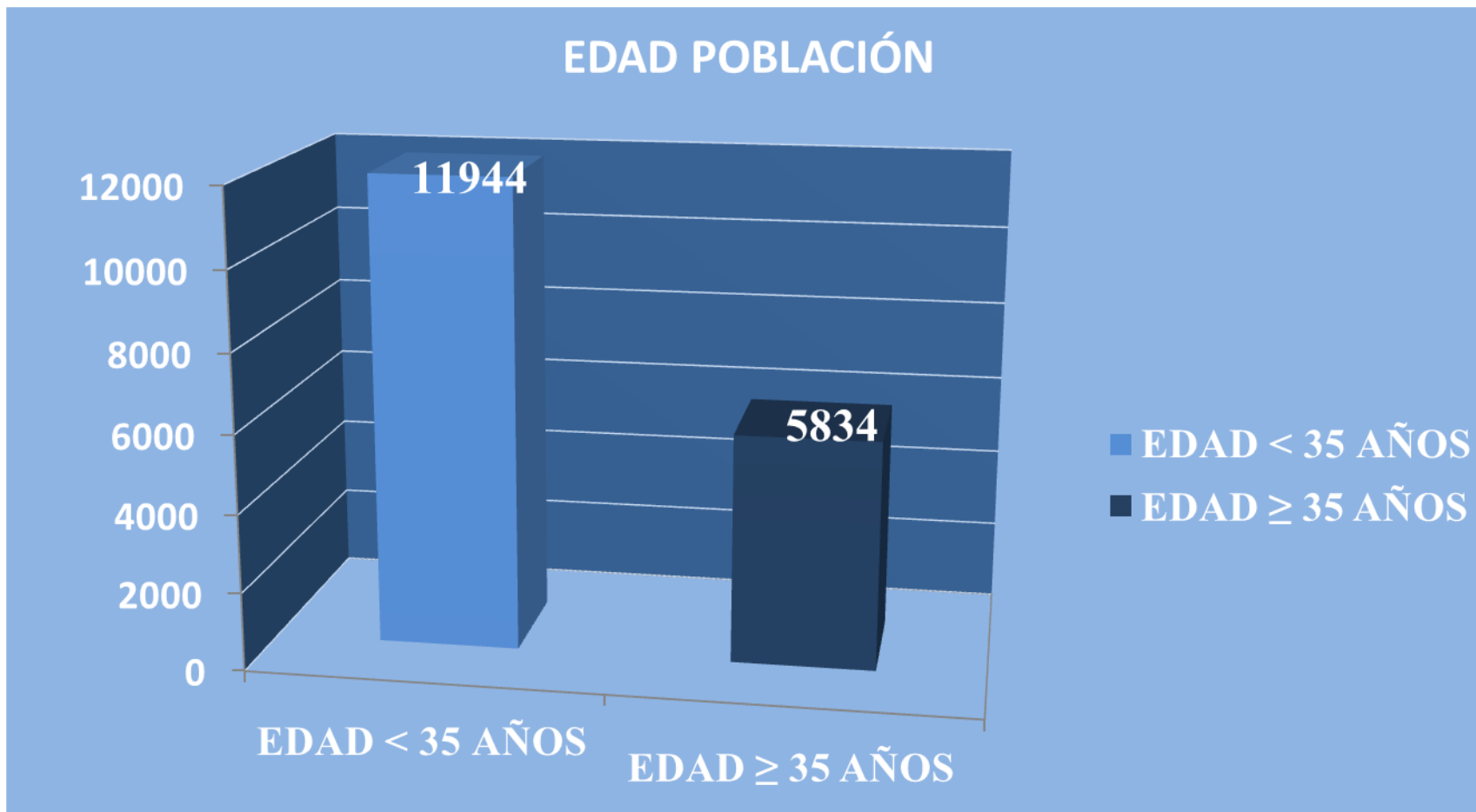
**Conclusions** The information provided on many websites does not comply with professional recommendations. Guidelines are needed to ensure that companies offering prenatal testing via the Internet provide accurate and comprehensible information. © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

**Impacto de TPNI. PRÁCTICA CLÍNICA.**

## **CRIBADO COMBINADO**

**PERIODO EVALUADO: 9 AÑOS**  
**31-1-06 a 30-1-15**

**RESULTADOS DEFINITIVOS DE**  
**17.778 CRIBADOS.**



**17778 CRIBADOS. 32'75% ≥ 35 años**

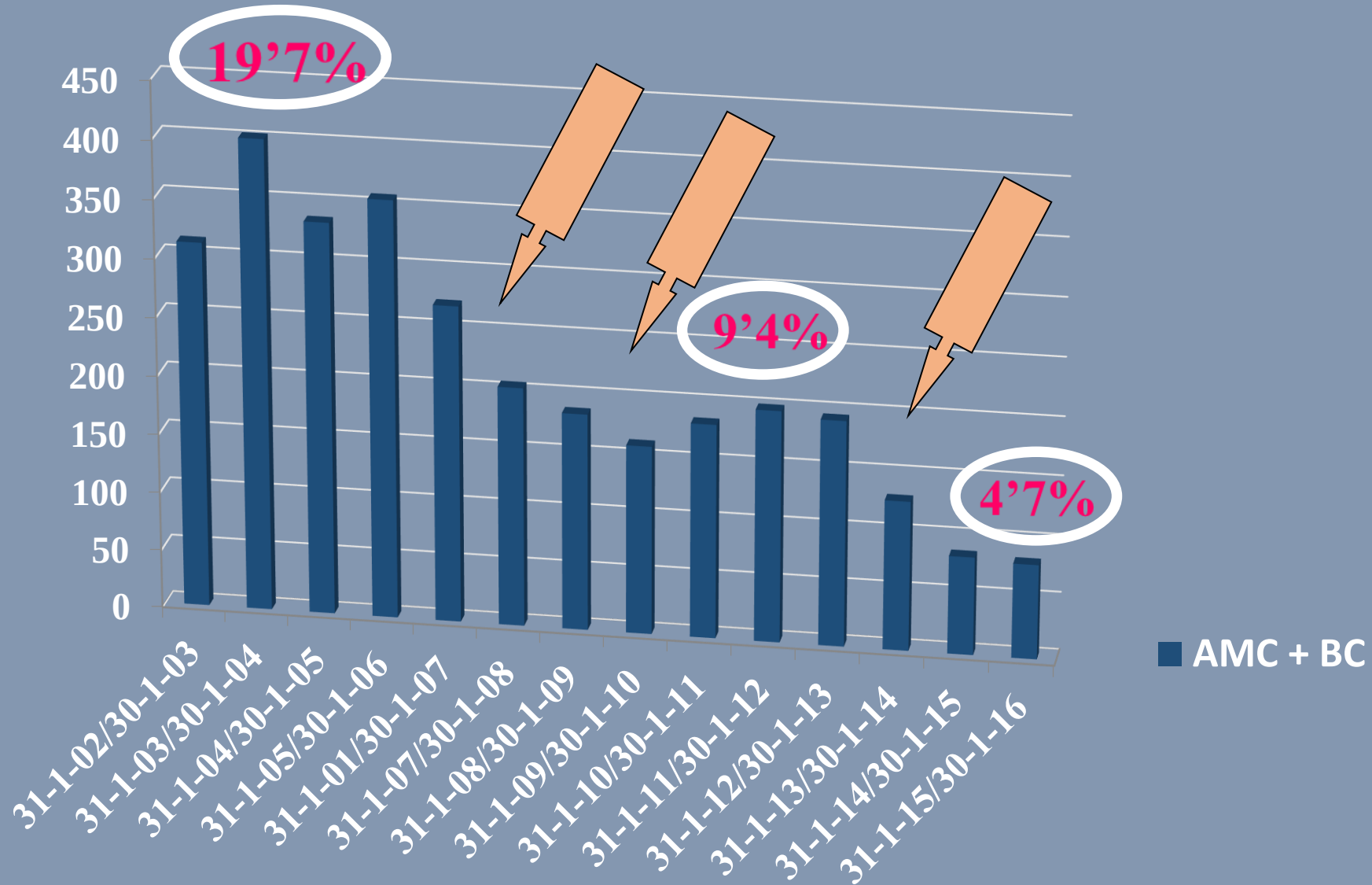
# TASA DE CRIBADOS +

- Cribados + totales para T-21: 797/17778: **4'48%**
- Si añadimos los + para T-18 y - para T-21: 803/17778: **4'51%**
- Tasa falsos positivos para T-21:
  - 52 verdaderos positivos **4'19% FP**
- Tasa falsos positivos para T-21+T-18:
  - 52 T-21 + 26 T-18 verdaderos positivos **4'07% FP**

# TASAS DE DETECCIÓN

|                                 |       |        |
|---------------------------------|-------|--------|
| T-21 (feto<br>único)*<br>Global | 51/56 | 91'07% |
|                                 | 52/58 | 89'65% |
| T-18                            | 26/27 | 96'65% |
| T-13                            | 8/8   | 100%   |
| 45XO                            | 5/5   | 100%   |

# HUC. P. INVASIVAS



# Impacto de TPNI. PRÁCTICA CLÍNICA.

## Laboratorios de citogenética y de CC

*Original Research*

OBSTETRICS & GYNECOLOGY

### Association of Combined First-Trimester Screen and Noninvasive Prenatal Testing on Diagnostic Procedures

*Sebastian Larion, MS, Steven L. Warsof, MD, Letty Romary, MD, Margaret Mlynarczyk, MD, PhD, David Peleg, MD, and Alfred Z. Abuhamad, MD*

**CONCLUSION:** The introduction of combined first-trimester screen was associated with an increase in CVS and a decrease in amniocentesis testing. Noninvasive prenatal testing was associated with a subsequent decrease in CVS and further decrease in amniocentesis.

**LEVEL OF EVIDENCE:** III

*(Obstet Gynecol 2014;123:1303–10)*

# Impacto de TPNI. PRÁCTICA CLÍNICA.

## Laboratorios de citogenética y de CC

*Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 16–26  
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.14636



### Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis

R. AKOLEKAR\*†, J. BETA\*, G. PICCIARELLI\*, C. OGILVIE‡ and F. D'ANTONIO§

\*Fetal Medicine Unit, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK; †Harris Birthright Research Centre, King's College Hospital, London, UK; ‡Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College, London, UK; §Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, London, UK

**Results** *The weighted pooled risks of miscarriage following invasive procedures were estimated from analysis of controlled studies including 324 losses in 42 716 women who underwent amniocentesis and 207 losses in 8899 women who underwent CVS. The risk of miscarriage prior to 24 weeks in women who underwent amniocentesis and CVS was 0.81% (95% CI, 0.58–1.08%) and 2.18% (95% CI, 1.61–2.82%), respectively. The background rates of miscarriage in women from the control group that did not undergo any procedures were 0.67% (95% CI, 0.46–0.91%) for amniocentesis and 1.79% (95% CI, 0.61–3.58%) for CVS. The weighted pooled procedure-related risks of miscarriage for amniocentesis and CVS were 0.11% (95% CI, –0.04 to 0.26%) and 0.22% (95% CI, –0.71 to 1.16%), respectively.*

**Conclusion** *The procedure-related risks of miscarriage following amniocentesis and CVS are much lower than are currently quoted*

# Impacto de TPNI. PRÁCTICA CLÍNICA.

## Laboratorios de citogenética y de CC

*Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 508–511

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.14795

A. Borrell\* and I. Stergiotou

### Opinion

Cell-free DNA testing: inadequate implementation of an outstanding technique

---

“Specifically, no significant difference in loss rates was found between women undergoing amniocentesis and controls (1% vs 0.94%)”.

“They concluded that the 0.13% fetal-loss rate attributable to amniocentesis and the 0.7% attributable to CVS were not significantly different from those observed in pregnant women with no procedure”



## ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis

### 1. AMNIOCENTESIS

#### *Fetal loss*

Most of the data for fetal loss rate after amniocentesis are derived from observational studies. There is only one RCT, the Danish one of 1986, in which 4606 low-risk pregnant women were randomized to either amniocentesis or expectant management. The fetal loss rate was 1.7% in the amniocentesis group vs 0.7% in the control group, yielding a 1.0% net procedure-related risk<sup>12</sup> (EVIDENCE LEVEL: 1+). Several observational studies that followed reported lower or higher risks, and a recent meta-analysis calculated that the weighted pooled procedure-related risk of miscarriage for amniocentesis is 0.11% (95% CI, –0.04 to 0.26%)<sup>24</sup> (EVIDENCE LEVEL: 2++). A review from Denmark of 147 987 invasive procedures, published in 2016, reported a rate of miscarriage of 0.56% within 28 days and a risk of stillbirth of 0.09% within 42 days after amniocentesis<sup>25</sup> (EVIDENCE LEVEL: 2++).

### *Fetal loss*

No RCTs comparing CVS *vs* no testing are available, so the entire evidence regarding the procedure-related risk of miscarriage comes from retrospective cohort studies.

For women undergoing CVS, the additional risk of fetal loss in comparison with controls has been reported to vary between 0.2% and 2%<sup>2,24</sup>. This risk appears to be lower in experienced centers and to decrease with increasing experience, ranging between 1/150 and 1/500<sup>2,53</sup>. A retrospective study from the Danish registry, of 31 355 cases undergoing CVS, reported a total fetal loss rate of 1.9% after CVS (*vs* 1.4% after amniocentesis); the miscarriage rate was correlated inversely with the number of procedures performed in a department and it was 40% higher for departments performing fewer than 1500 procedures, compared with those performing more than 1500, annually<sup>40</sup> (EVIDENCE LEVEL: 2++). An update in 2016 of the same database reported practically no impact of CVS on fetal loss rates (risk of miscarriage, 0.21% at 21 days after CVS)<sup>25</sup> (EVIDENCE LEVEL: 2+). This result is similar to the findings of a large retrospective study comparing the miscarriage rate in 5243 women who underwent CVS (2.7%) with that of 4917 controls (3.3%)<sup>54</sup>. According to a recent meta-analysis, the rate of fetal loss after CVS does not appear to be increased significantly in comparison with the non-exposed population (pooled risk < 24 weeks, 0.22% (95% CI, -0.71 to 1.16%))<sup>24</sup>; this estimate does not incorporate the 2016 Danish report<sup>25</sup> (EVIDENCE LEVEL: 2++).

The fetal loss rate after transcervical CVS was reported to be 2.5% in a retrospective series of 1251 procedures<sup>55</sup>, and very similar miscarriage rates (2.5% *vs* 2.3%) were reported in a large RCT comparing transcervical with transabdominal CVS<sup>46</sup> (EVIDENCE LEVEL: 1+). One randomized study compared transabdominal CVS with second-trimester amniocentesis and found no significant

### ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis

difference in the total pregnancy loss between the two procedures (6.3% *vs* 7%; relative risk (RR), 0.90 (95% CI, 0.66–1.23))<sup>56</sup> (EVIDENCE LEVEL: 1–). However, a meta-analysis of four randomized trials showed that, compared with second-trimester amniocentesis, transcervical CVS carries a significantly higher risk of total pregnancy loss (RR, 1.40 (95% CI, 1.09–1.81)) and spontaneous miscarriage (RR, 1.50 (95% CI, 1.07–2.11))<sup>57</sup>.

# **Impacto de TPNI. PRÁCTICA CLÍNICA.**

## **Dilemas Éticos.**

- ¿Debemos informar a nuestros pacientes de la opción de TPNI si deben costárselo?
- ¿Estamos introduciendo así un nuevo elemento de desigualdad en el acceso a la salud?
- Si a la 10s es posible saber que este feto es portador de genes que le provocarán enfermedades de adulto: BRCA, Alzheimer, cardio-vasculares, etc....
- Etc.

# **¿Cómo se integra el cf-DNA a la práctica clínica?**

- 1º. CRIBADO CONTINGENTE TRAS CC**
- 2º. CRIBADO UNIVERSAL**
- 3º. OTRAS PROPUESTAS**

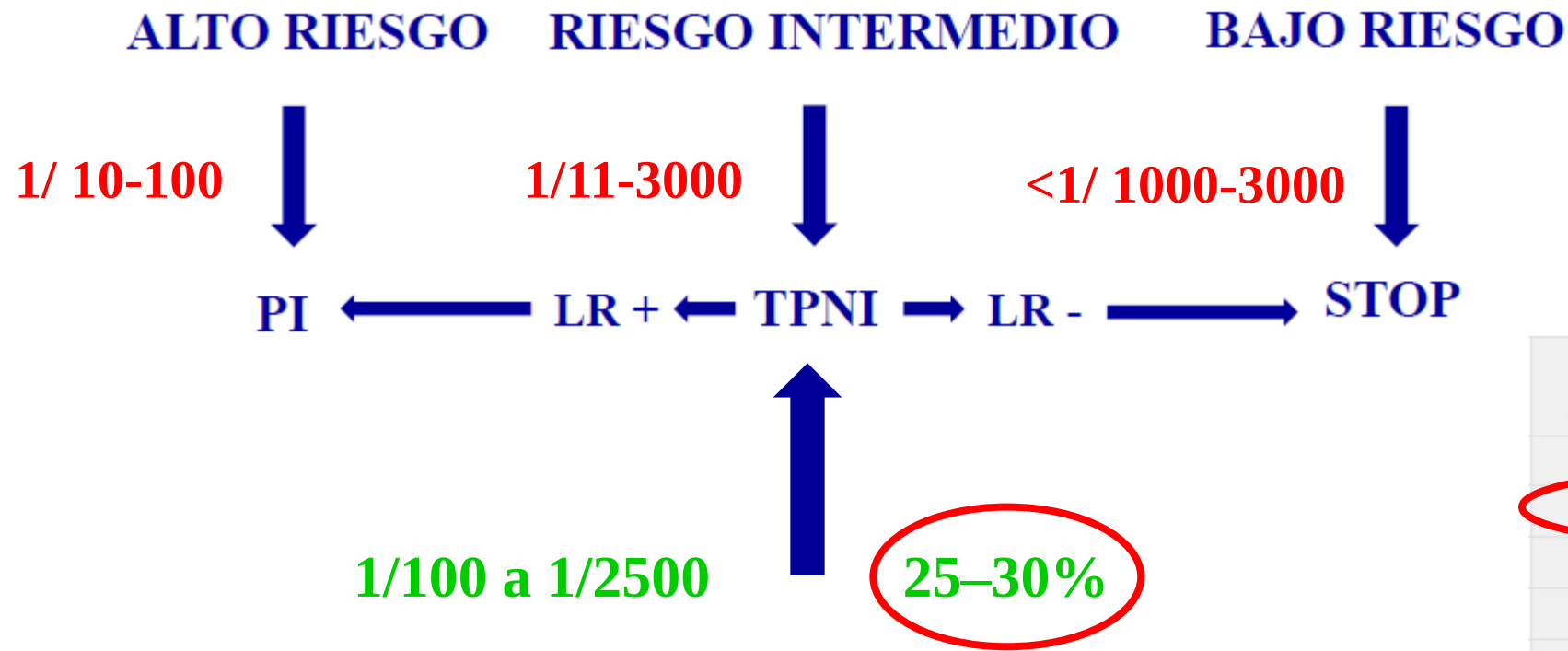
# ¿Cómo se integra el cf-DNA a la práctica clínica?

- **1º. CRIBADO CONTINGENTE TRAS CC**
- 2º. CRIBADO UNIVERSAL
- 3º. OTRAS PROPUESTAS

# ¿Cómo se integra el cf-DNA a la práctica clínica?

¿¿CUT-OFF??

## C. CONTINGENTE TRAS CC (con/sin marcadores I Tri)



| Risk cut-off | FPR (%) | DR (%) |
|--------------|---------|--------|
| 100          | 2.1     | 85.2   |
| 500          | 7.2     | 92.9   |
| 1000         | 11.9    | 95.3   |
| 1500         | 15.7    | 96.4   |
| 2000         | 19.0    | 97.1   |
| 3000         | 24.3    | 97.9   |
| 5000         | 32.4    | 98.6   |
| 7000         | 38.4    | 99.0   |
| All          | 100     | 100    |

Si TN > 3'5 o Defecto mayor: PI directa



## Cribado prenatal no-invasivo para la detección del síndrome de Down mediante ADN fetal en sangre materna

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias.  
Osteba

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



**REVISADO MAYO-2016.**  
**¿DATOS PUBLICADOS?**

## VI. Conclusiones

- La utilización del TPNI como prueba contingente en un programa de cribado de SD, para un punto de corte de riesgo de 1:270 y un precio por TPNI de 550€, parece ofrecer beneficios frente al cribado actual en cuanto que disminuye el caso de abortos involuntarios relacionados con las TI sin coste adicional. Una disminución del punto de corte de riesgo a 1:500 además ocasionará un mayor número de casos detectados de SD, aunque a un coste un 4% superior, lo que podrá convertirla en una alternativa coste-efectiva.
- La utilización del TPNI como prueba primaria en un programa de cribado de SD, a un precio por TPNI de 550€, parece ofrecer beneficios frente al cribado actual con punto de corte de 1:270, en cuanto que aumenta el número de casos de detectados de SD y disminuye el caso de abortos involuntarios relacionados con la TI, aunque todo ello a un coste muy superior. Para que sea una alternativa coste-efectiva su precio deberá disminuir hasta ser similar al de la pruebas de cribado actual.
- La evidencia de alta calidad indica que los TPNI no pueden considerarse diagnósticos para el SD.
- La evidencia científica indica que es de vital importancia confirmar los casos con resultados positivos en los TPNI con una prueba invasiva, como la amniocentesis o la biopsia corial, para confirmar la presencia de T21, si la mujer está considerando la terminación del embarazo en caso de que el feto esté afectado de SD.
- En embarazos únicos, el rendimiento de cribado de los TPNI para la el SD es superior al resto de estrategias de cribado que combinan la edad materna, los hallazgos ecográficos del primer y segundo trimestre y los marcadores séricos del primer y segundo trimestre.



Tabla 5. Estudio de costes simplificado de la implementación del test de ADN-lc de manera contingente (según diferentes puntos de corte) en una población de 100.000 gestantes con 200 casos de T21 (prevalencia 1 en 500) y con un precio estimado de 200 euros/test. TD, tasa de detección; TFP, tasa de falsos positivos.

| Punto de corte (1 en x) | TFP (%) | TD (%) | n=100.000  | T21 n=200 |         |              |
|-------------------------|---------|--------|------------|-----------|---------|--------------|
|                         |         |        | €200/test  | Detección | €/caso  | €/caso extra |
| 100                     | 2,1     | 85,2   | 420.000    | 170       | 2.470   |              |
| 500                     | 7,2     | 92,9   | 1.440.000  | 186       | 7.742   | 6.3750       |
| 1000                    | 11,9    | 95,3   | 2.380.000  | 190       | 12.526  | 235.000      |
| 1500                    | 15,7    | 96,4   | 3.140.000  | 192       | 16.354  | 380.000      |
| 2000                    | 19,0    | 97,1   | 3.800.000  | 194       | 19.588  | 330.000      |
| 3000                    | 24,3    | 97,9   | 4.860.000  | 196       | 24.796  | 530.000      |
| 5000                    | 32,4    | 98,6   | 6.480.000  | 197       | 32.894  | 1.620.000    |
| 7000                    | 38,4    | 99,0   | 7.680.000  | 198       | 38.788  | 1.200.000    |
| <u>Todos</u>            | 100     | 100    | 20.000.000 | 200       | 100.000 | 6.160.000    |

| España - Natalidad |         |                 |                 |                |                   |
|--------------------|---------|-----------------|-----------------|----------------|-------------------|
| Fecha              | Nacidos | Nacidos Hombres | Nacidos Mujeres | Tasa Natalidad | Índice de Fecund. |
| 2015               | 419.109 | 215.966         | 203.143         | 8,99‰          | 1,33              |
| 2014               | 427.595 | 220.843         | 206.752         | 9,20‰          | 1,32              |
| 2013               | 425.715 | 219.056         | 206.659         | 9,11‰          | 1,27              |
| 2012               | 454.648 | 234.386         | 220.262         | 9,70‰          | 1,32              |
| 2011               | 471.999 | 243.292         | 228.707         | 10,10‰         | 1,34              |
| 2010               | 486.575 | 250.727         | 235.848         | 10,40‰         | 1,37              |
| 2009               | 494.997 | 255.954         | 239.043         | 10,60‰         | 1,38              |
| 2008               | 519.779 | 268.377         | 251.402         | 11,30‰         | 1,44              |
| 2007               | 492.527 | 253.895         | 238.632         | 10,86‰         | 1,38              |
| 2006               | 482.957 | 249.184         | 233.773         | 10,80‰         | 1,36              |
| 2005               | 466.371 | 240.201         | 226.170         | 10,60‰         | 1,33              |

419.109 x 200 = 83.821.800 €

¿ ES MUCHO?

# The \$100 Million Art Club Swells: Picasso And Giacometti Set New Records At Christie's

That record was very nearly broken recently, because *Pointing Man* is now the second Giacometti sculpture to sell for more than \$100 million at



¿ ES MUCHO?

30 de septiembre de 2015 10:05

## Francia y Holanda comprarán dos Rembrandt por USD 179 millones

133



Una de las disposiciones es que los dos cuadros de Rembrandt siempre se expongan juntos en el Rijksmuseum de Holanda y el Louvre de Francia. Foto: EFE.

## ¿Cuánto dinero se ha inyectado en la banca? ¿cuánto se ha perdido?

No coinciden las cifras de la Comisión de la Competencia, del Banco de España y del Tribunal de Cuentas

La complejidad de las ayudas, que han tenido diferentes formatos financieros, y los distintos criterios utilizados por los organismos, ha propiciado una gran confusión y falta de consenso sobre el dinero inyectado en el rescate de la banca. La cifra, según quién la calcule, puede ser de 60.000 millones de euros o superar los 141.395 millones.

El último informe publicado sobre ayudas al sector financiero es el de la Comisión Nacional de los Mercados y la Competencia (CNMC), publicado ayer, según el cuál el sector recibió 141.395 millones de euros en 2012, un 68,8% más que en 2011. Este cálculo incluye 71.969 millones en activos garantizados que no han supuesto pérdidas al Estado. Sin esta partida, las ayudas más ajustadas a la realidad quedan en 69.426 millones. Su desglose es: 40.418 millones en recapitalización, 25.533 millones en el rescate de activos deteriorados (las dos partidas más difíciles de recuperar) y otros 3.475 millones en medidas de

## ¿ ES MUCHO?

## 100 años de TPNI EN TODA ESPAÑA

### LA VANGUARDIA

## dobla la media europea

- Las ayudas directas en Europa representan el 4,6% del PIB y en España el 8,4%
- Alemania y Reino Unido son los países que más ayudas han necesitado
- Los primeros países son Irlanda (40%), Grecia (19,2%) y Bélgica (10,7%) del ranking del tanto por ciento del PIB

A España le pasará factura el rescate de su banca. Es uno de los países de la Unión Europea a los que más caro le va a salir sanear el sector financiero en relación al tamaño de su economía: casi el doble de la media europea, siempre en proporción al PIB (producto interior bruto).

Según el último informe de la Comisión Europea, con datos de 2008 a 2012, en España, las ayudas totales de capital ascendieron a 88.140 millones, lo que representa un 8,4% del PIB. Mientras que la media en Europa es del

IGLESIA ESPAÑOLA &gt;

## ¿A qué destina la Iglesia católica nuestro impuesto de la renta?

La Conferencia Episcopal paga con el dinero público campañas contra el aborto, beatificaciones y la financiación de 13TV

Uno de cada tres españoles marca la casilla de la [Iglesia católica](#) cuando hace la [declaración de la renta](#). Con ese gesto, envía el 0,7% del impuesto a las arcas de la Conferencia Episcopal, que distribuye los aproximadamente 250 millones anuales que supone esta aportación. Una cantidad que no se detrae de lo que pagan esos ciudadanos concretos, sino de todos, sean católicos o no.

## ¿ ES MUCHO?

LA VANGUARDIA | Política

Diputados y senadores gastaron 1,7 millones de euros en desplazamientos durante la 'minilegislatura'

La Iglesia tiene garantizados 249 millones aunque caiga la recaudación por IRPF

EL MUNDO

≡ MUNDO DEPORTIVO

t f G+

El Villarreal presenta un presupuesto de 80 millones para temporada 2015-2016

¡¡ESTABLECER PRIORIDADES!!

## Asturias registró 7.034 defunciones más que nacimientos en 2015

Los fallecimientos superaron en 791 los registrados el año anterior, mientras que los partos cayeron un 0,5%

$$6569 \times 200 = 1.313.800 \text{ €}$$

¿ ES MUCHO?

El año 2015 cerró en el Principado de Asturias con un saldo vegetativo negativo -más defunciones que nacimientos- de 7.034 habitantes, según informa este viernes la Sociedad Asturiana de Estudios Económicos e Industriales (Sadei). Los datos, recogidos del Instituto Nacional de Estadística, arrojan una cifra de 6.569 nacimientos frente a 13.603 defunciones a lo largo del año. De este modo, el 2015 ha sido el primer año que Asturias ha perdido más de 7.000 habitantes en un año por causas vegetativas.

Según los datos provisionales obtenidos a partir de la acumulación de la información mensual, a lo largo de 2015 se registraron en Asturias 31 nacimientos menos que el año anterior (-0,5%). Las defunciones contabilizadas fueron 13.603, superando en 791 a las del ejercicio precedente (6,2%). De este modo, se observa que el número de nacidos no representa ni la mitad de los fallecidos a lo largo de 2015.

# ¿Cómo se integra el cf-DNA a la práctica clínica?

¡¡HAY CONSENSO!!

MEJOR TEST DE  
CRIBADO

**TPNI**

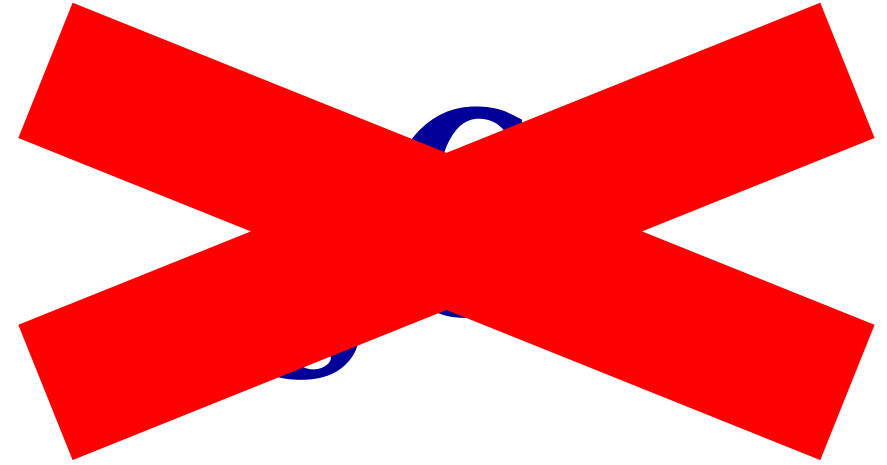
**TD 99% FP 0'1%**

**CF DNA UNILATERAL**

# Impacto de TPNI. PRÁCTICA CLÍNICA. ORIENTACIÓN BIBLIOGRAFÍA



**UNIVERSAL**



**CONTINGENTE**



# ¿Cómo se integra el cf-DNA a la práctica clínica?

- 1º. CRIBADO CONTINGENTE TRAS CC
- **2º. CRIBADO UNIVERSAL**
- 3º. OTRAS PROPUESTAS

# ¿Cómo se integra el cf-DNA a la práctica clínica?

1º. CRIBADO UNIVERSAL. A discutir con/sin CC previo (inicialmente)



**PROBLEMA: ALTO COSTE**

¿¿¿¿¿¿¿¿¿¿ ???? ?????

**TD T-21: 99%**

**TD T-13 y 18: 95'6%**

**PI: 1%**

**SI TN > 3'5 o DEFECTO MAYOR: PI DIRECTA**

# Editorial

*Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 542–545

Benefits of contingent screening *vs* primary screening by cell-free DNA testing: think again

D. OEPKES\*†, J. L. BARTHA‡, M. SCHMID§ and Y. YARON¶



In conclusion, for rapid and reliable fetal trisomy screening, we consider NIPT as a first-line test to be the preferred strategy for national programs. The only reason to propose a contingent model for trisomy screening in pregnancy, using NIPT as a second test, is the (currently) lower cost compared with implementation of offering NIPT for all, and this only in countries in which a properly running serum and NT-based screening system is already fully established. The discussed serious disadvantages and the lack of evidence for some additional perceived benefits of serum screening or NT measurement, together with the expected rapidly diminishing cost difference between the two screening programs, lead us to advise colleagues, patients, policymakers and other stakeholders who are currently considering adopting contingent screening, to think again.

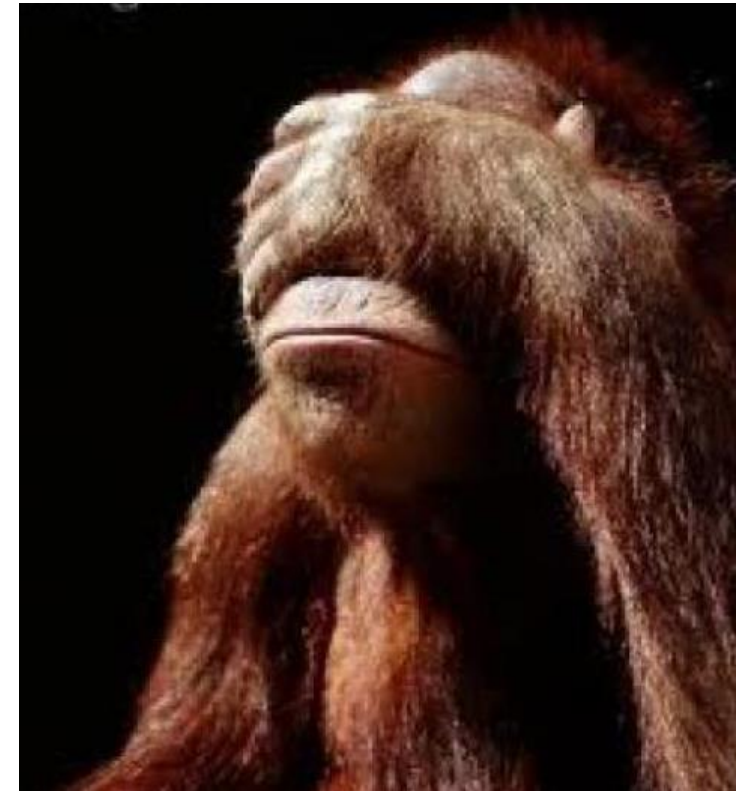
## CONSIDERACIONES.

- 1º. Recursos limitados. Programas Nacionales con óptimas TD/↓PI/≤ costes, etc....EQUIDAD → Costes TPNI ↓↓ (↑ Extensión y Tecnología)
- 2º. TPNI mejor Test coste-efectividad si < 254€
- 3º. Sencillez de Programa.
- 4º. Precocidad DX – Tranquilidad gestante.
- 5º. No límite de EG. ↑ 10s. Nivel socio-económico.
- 6º. Cobertura si ECO-TN difícil.
- 7º. Otras ventajas CONTINGENTE. Marcadores (TN) de otras anomalías, Doppler, Otros marcadores PREC, CIR, etc.. NO EVIDENCIA para validación.
- 8º. Etc.

# ¿Cómo se integra el cf-DNA a la práctica clínica?

- 1º. CRIBADO UNIVERSAL
- 2º. CRIBADO CONTINGENTE TRAS CC
- 3º. OTRAS PROPUESTAS

**¿Y SI RESULTARA QUE LA APLICACIÓN EN LA  
PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA DEMOSTRARA QUE  
EL CRIBADO CONTINGENTE OBTIENE TD PARA  
T-21  $\approx$  CRIBADO COMBINADO?**





## Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test

M. M. GIL\*, R. REVELLO\*, L. C. POON\*, R. AKOLEKAR\*† and K. H. NICOLAIDES\*

\*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; †Department of Fetal Medicine, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK

**Methods** We examined routine clinical implementation of contingent screening in 11 692 singleton pregnancies in two National Health Service (NHS) hospitals in the UK. Women with a risk  $\geq 1$  in 100 (high-risk group) were offered options of invasive testing, cfDNA testing or no further testing, and those with a risk between 1 in 101 and 1 in 2500 (intermediate-risk group) were offered cfDNA testing or no further testing. The trisomic status of the pregnancies was determined by prenatal or postnatal karyotyping or by examination of the neonates.

**Results** In the study population of 11 692 pregnancies, there were 47 cases of trisomy 21 and 28 of trisomies 18 or 13. Screening with the combined test followed by invasive testing for all patients in the high-risk group potentially could have detected 87% of trisomy 21 and 93% of trisomies 18 or 13, at a false-positive rate of 3.4%; the respective values for cfDNA testing in the high- and intermediate-risk groups were 98%, 82% and 0.25%. However, in the high-risk group, 38% of women chose invasive testing and 60% chose cfDNA testing; in the intermediate-risk group 92% opted for cfDNA testing. A prenatal diagnosis was made in 45 (91.5%) pregnancies with trisomy 21 and all pregnancies with trisomies 18 or 13. In many affected pregnancies the parents chose to avoid testing or termination and 32% of pregnancies with trisomy 21 resulted in live births.

## Conclusions

In healthcare systems offering routine screening for trisomy 21 by the first-trimester combined test, incorporating the option of cfDNA testing for some patients is feasible. Such contingent screening could potentially lead to the prenatal detection of a higher proportion of affected pregnancies and a lower invasive-testing rate than in screening by the combined test alone. However, in clinical practice, prenatal detection of trisomies and pregnancy outcome depend not only on performance of screening tests but also on parental choice. Consequently, clinical implementation of cfDNA testing, contingent on the results of the combined test, may have only a modest impact in reducing the rate of invasive testing and a small effect on the rate of live births with trisomy 21.

Performance of screening for trisomy 21 was superior by the cfDNA test than by the combined test. However, prenatal detection of trisomies and pregnancy outcome depend not only on performance of screening tests but also on parental choice. Copyright

**UNIVERSAL**

**CRIBADO T-21  
¡NO OTRAS!**

**CONTINGENTE**

**TD: 99'9%**

**≈ 92% (cut-off 1/500)**

**FP: 0'09%**

**≈ 7% (cut-off 1/500)**

**PI: 1% ¿€?**

**≥ 5% ¿€?**

**PÉRDIDAS FETALES x 5 sobre CU €?**

**CC NO ¿€?**

**SÍ ¿€?**

**EG SIN LÍMITE**

**LÍMITE 13+6s.**

**ILE PRECOZ**

**MÁS TARDÍO.**

**EQUIDAD SÍ**

**NO**

**ECO TARDÍA: 15-16s. ↑TD PRECOZ**

**PRECOZ: 11-13s**

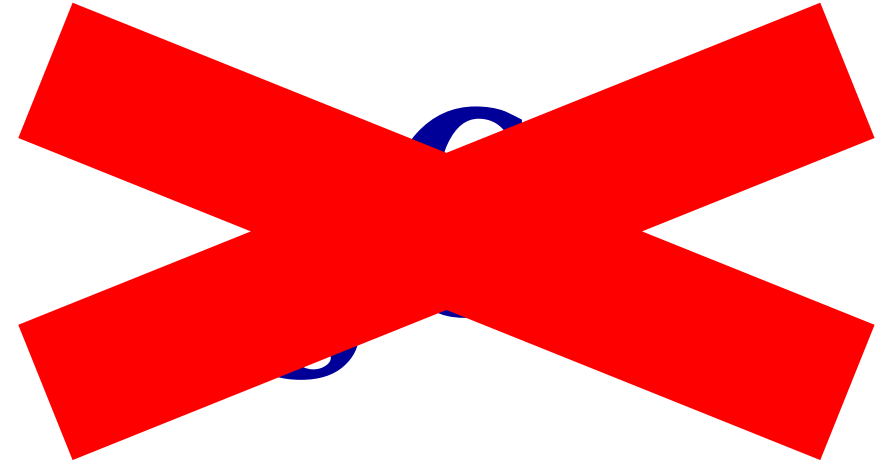
**SNS PROTOCOLO SENCILLO**

**PROTOCOLO COMPLEJO**

# Impacto de TPNI. PRÁCTICA CLÍNICA. ORIENTACIÓN BIBLIOGRAFÍA



**UNIVERSAL**

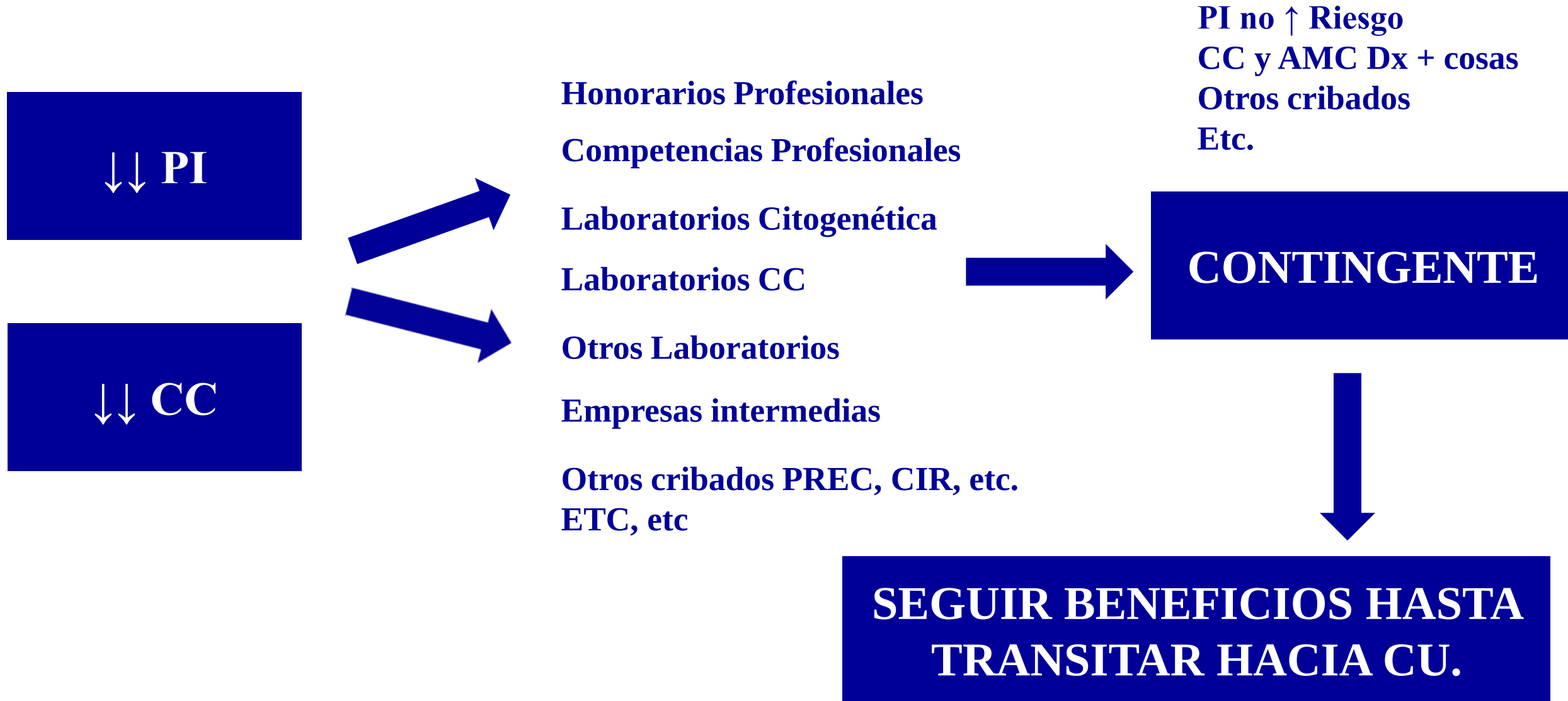


**CONTINGENTE**



# Impacto de TPNI.

**LA SANIDAD NO ES  
PÚBLICA EN TODOS  
LOS PAÍSES**



# ESTADO ACTUAL

- Información a la “gestante normal” espontánea, irregular, no protocolizada, no supervisada, ¿calidad de la información?
- ↑↑ Demanda de Información pero en relación con Nivel socio-cultural.
- Algunas Comunidades y/o algunos hospitales “trabajan” en ello: negocian costes ofrecen “algo” “cupos”, etc... para su aplicación como contingente. En diferentes escenarios.
- En grandes capitales, las gestantes “se cambian de hospital para tener acceso”.
- **ESTADO ACTUAL: PRIVADO/€. ACCESO SEGÚN NIVEL ECONÓMICO.**



## TODOS SABEMOS ↓↓ COSTES Y SERÁ UNIVERSAL.....

- El ↑ Coste no parece una justificación seria en contra del CU.
- Hay otros intereses...
- Daremos rodeos, pero se impondrá CU.
- Etc.

## ES POSIBLE QUE SE PRODUZCAN CAMBIOS

- ¿Podremos prescindir de la TN ?
- ¿Seguiremos haciendo ECO de 11-14s?
- ¿ y los marcadores de PE, CIR de I Tri?
- ¿Dejaremos los PI?
- Etc.



**Table 2.** Comparison of Target Organ Visualization Rates When Detailed Anatomic Scanning Was Performed in the First-Trimester NT Window Versus the Early Second-Trimester Window (n = 408)

| Target Anatomy            | NT Window, % | 2nd-Trimester Window, % | P     |
|---------------------------|--------------|-------------------------|-------|
| CNS                       |              |                         |       |
| Skull                     | 100          | 100                     | >.99  |
| Lateral ventricles        | 74.0         | 99.8                    | <.001 |
| Choroid plexus            | 66.2         | 99.5                    | <.001 |
| Cerebellum                | 51.2         | 98.5                    | <.001 |
| Posterior fossa           | 51.2         | 95.8                    | <.001 |
| Face and neck             |              |                         |       |
| Eye sockets               | 96.1         | 100                     | <.001 |
| Lenses                    | 26.2         | 97.5                    | <.001 |
| Nose                      | 91.0         | 98.0                    | <.001 |
| Upper lip                 | 10.1         | 96.1                    | <.001 |
| Ears                      | 95.1         | 84.1                    | <.001 |
| Thorax                    |              |                         |       |
| Lungs                     | 77.9         | 99.7                    | <.001 |
| Heart                     |              |                         |       |
| 4-chamber view            | 40.9         | 98.2                    | <.001 |
| Outflow tracts            | 37.1         | 97.5                    | <.001 |
| Fetal echocardiography    |              |                         |       |
| Veins and atria           |              |                         |       |
| At least 2 pulmonic veins | 0            | 98.2                    | <.001 |
| SVC, IVC                  | 11.0         | 99.0                    | <.001 |
| Foramen ovale             | 27.9         | 98.2                    | <.001 |
| Atrioventricular canal    |              |                         |       |
| Mitral valve              | 4.9          | 99.0                    | <.001 |
| Tricuspid valve           | 6.1          | 97.5                    | <.001 |
| Ventricles                |              |                         |       |
| Global function           | 100          |                         |       |
| Conotruncus               |              |                         |       |
| Aortic valve              | 16           |                         |       |
| Pulmonary valve           | 15           |                         |       |
| Great arteries            |              |                         |       |
| Branch pulmonary arteries | 14           |                         |       |
| Ductus arteriosus         | 61           |                         |       |
| Aortic arch               | 13           |                         |       |
| Digestive system          |              |                         |       |
| Stomach                   | 8            |                         |       |
| Gallbladder               |              |                         |       |
| Intestine                 | 85           |                         |       |
| Abdominal wall            |              |                         |       |
| Abdominal wall            | 95           |                         |       |
| Umbilicus                 | 81           |                         |       |
| Urinary system            |              |                         |       |
| Right kidney              | 34.1         | 98.5                    | <.001 |
| Left kidney               | 34.1         | 98.5                    | <.001 |
| Urinary bladder           | 72.1         | 100                     | <.001 |
| Skeletal system           |              |                         |       |
| Upper limb long bones     | 98.2         | 97.5                    | .813  |
| Lower limb long bones     | 98.5         | 98.2                    | .813  |
| Hands (excluding digits)  | 97.8         | 94.4                    | .032  |
| Feet (excluding digits)   | 97.8         | 94.4                    | .032  |
| Spine                     | 44.1         | 99.5                    | <.001 |

IVC indicates inferior vena cava; and SVC, superior vena cava.

**Table 3.** Comparison of Fetal Organ System Visualization Rates When Targeted Organ Scanning Was Performed Earlier or Later in the First-Trimester NT Window by Crown-Rump Length (<62 Versus ≥62 mm; n = 408)

| Target Anatomy            | Earlier NT Window, % | Later NT Window, % | P     | 2nd-Trimester Window, % | P     |
|---------------------------|----------------------|--------------------|-------|-------------------------|-------|
| CNS                       |                      |                    |       |                         |       |
| Skull                     | 100                  | 100                | >.99  | 100                     | >.99  |
| Lateral ventricles        | 62.0                 | 86.0               | <.001 | 99.8                    | <.001 |
| Choroid plexus            | 40.8                 | 91.6               | <.001 | 99.5                    | <.001 |
| Cerebellum                | 34.0                 | 68.4               | <.001 | 98.5                    | <.001 |
| Posterior fossa           | 34.2                 | 68.2               | <.001 | 95.8                    | <.001 |
| Face and neck             |                      |                    |       |                         |       |
| Eye sockets               | 93.4                 | 98.8               | .005  | 100                     | <.001 |
| Lenses                    | 0                    | 52.4               | <.001 | 97.5                    | <.001 |
| Nose                      | 84.0                 | 98.0               | <.001 | 98.0                    | <.001 |
| Upper lip                 | 2.2                  | 18.0               | <.001 | 96.1                    | <.001 |
| Ears                      | 91.6                 | 98.6               | .001  | 84.1                    | <.001 |
| Thorax                    |                      |                    |       |                         |       |
| Lungs                     | 61.4                 | 94.4               | <.001 | 99.7                    | <.001 |
| Fetal echocardiography    |                      |                    |       |                         |       |
| Veins and atria           |                      |                    |       |                         |       |
| At least 2 pulmonic veins | 0                    | 0                  | >.99  | 98.2                    | <.001 |
| SVC, IVC                  | 5.1                  | 17.0               | <.001 | 99.0                    | <.001 |
| Foramen ovale             | 22.1                 | 33.3               | .012  | 98.2                    | <.001 |
| Atrioventricular canal    |                      |                    |       |                         |       |
| Mitral valve              | 1.3                  | 8.5                | <.001 | 99.0                    | <.001 |
| Tricuspid valve           | 3.2                  | 9.1                | .013  | 97.5                    | <.001 |
| Ventricles                |                      |                    |       |                         |       |
| Global function           | 100                  | 100                | >.99  | 100                     | >.99  |
| Conotruncus               |                      |                    |       |                         |       |
| Aortic valve              |                      |                    |       | 98.5                    | <.001 |
| Pulmonary valve           |                      |                    |       | 98.5                    | <.001 |
| Great arteries            |                      |                    |       |                         |       |
| Branch pulmonary arteries |                      |                    |       | 94.1                    | <.001 |
| Ductus arteriosus         |                      |                    |       | 99.3                    | <.001 |
| Aortic arch               |                      |                    |       | 99.3                    | <.001 |
| Digestive system          |                      |                    |       |                         |       |
| Stomach                   |                      |                    |       | 100                     | <.001 |
| Gallbladder               |                      |                    |       | 94.1                    | <.001 |
| Intestine                 |                      |                    |       | 100                     | <.001 |
| Abdominal wall            |                      |                    |       |                         |       |
| Abdominal wall            |                      |                    |       | 100                     | <.001 |
| Umbilicus                 |                      |                    |       | 100                     | <.001 |
| Urinary system            |                      |                    |       |                         |       |
| Right kidney              | 24.0                 | 44.2               | <.001 | 98.5                    | <.001 |
| Left kidney               | 23.6                 | 44.6               | <.001 | 98.5                    | <.001 |
| Urinary bladder           | 55.0                 | 89.2               | <.001 | 100                     | <.001 |
| Skeletal system           |                      |                    |       |                         |       |
| Upper limb long bones     | 98.0                 | 98.4               | .76   | 97.5                    | .813  |
| Lower limb long bones     | 97.8                 | 99.2               | .25   | 98.2                    | .813  |
| Hands (excluding digits)  | 97.8                 | 97.8               | >.99  | 94.4                    | .032  |
| Feet (excluding digits)   | 97.8                 | 97.8               | >.99  | 94.4                    | .032  |
| Spine                     | 26.2                 | 62.0               | <.001 | 99.5                    | <.001 |

In conclusion, target anatomy visualization rates in targeted organ scanning by transabdominal sonography are significantly increased during the 14- to 16-week window compared to 11 to 13 weeks. Targeted organ scanning in the early second trimester may be preferable for women after NIPT.

**MUCHAS GRACIAS**