

Análisis coste-efectividad de los microarrays para el diagnóstico prenatal de aberraciones genéticas en España

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Análisis coste- efectividad de los microarrays para el diagnóstico prenatal de aberraciones genéticas en España

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



GARCÍA PÉREZ, L.

Análisis coste-efectividad de los microarrays para el diagnóstico prenatal de aberraciones genéticas en España / L. García Pérez... [et al.]. –Madrid : Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife : Servicio Canario de la Salud – 74 p. ; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias / SESCS)

NIPO: 680-15-095-7

1. Diagnóstico genético prenatal 2. Microarrays 3. Coste-efectividad

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio Canario de la Salud

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

García Pérez L, Armengol i Dulcet L, Plaja Rustein A, Salido Ruiz E, Pérez Jurado L, Rodríguez Rodríguez L, Vallejo Torres L. Análisis coste-efectividad de los microarrays para el diagnóstico prenatal de aberraciones genéticas en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



Agradecimientos

Los autores de este informe quieren agradecer a D^a Leticia Cuéllar Pompa su apoyo como documentalista, a D^a Carmen Bujalance por el apoyo en la búsqueda y obtención de artículos y por la ayuda en labores de formato del informe, a Cristina Valcárcel, Iván Castilla y Dácil Carballo por su ayuda en el desarrollo del modelo económico, y a los revisores externos por sus aportaciones y contribuciones en la revisión del manuscrito.

También expresan su agradecimiento por la financiación obtenida en convocatoria pública del Instituto de Salud Carlos III para la realización del proyecto de investigación primario del que se obtuvieron buena parte de los datos utilizados en esta evaluación económica (PI08/90056).

Índice

Siglas y acrónimos	9
Resumen ejecutivo	11
Executive Summary	13
I. Introducción	15
I.1. La tecnología	16
I.2. Justificación	17
II. Objetivo	19
III. Metodología	21
III.1. Descripción general del modelo	21
III.2. Descripción del árbol de decisión	23
III.3. Probabilidades de ocurrencia	30
III.4. Utilización de recursos y costes	32
III.4.1. Coste de aCGH	34
III.4.2. Coste de cariotipo	38
III.4.3. Coste de QF-PCR	40
III.5. Análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico	42
IV. Resultados	45
IV.1. Resultados del caso base	45
IV.2. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico	46
IV.3. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	48
V. Discusión	53
VI. Conclusiones	59

VII. Recomendaciones	61
Contribución de los autores	63
Declaración de intereses	66
Referencias	67
Anexos	73

Siglas y acrónimos

ACE	Análisis coste-efectividad
aCGH	Arrays CGH (comparative genomic hybridization)
BAC	Bacterial artificial chromosome
CD	Costes directos
DAP	Disposición a pagar
DE	Desviación estándar
IC	Intervalo de confianza
N	Tamaño muestral
P	P valor
QF-PCR	Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction
RCEI	Ratio coste efectividad incremental
SNS	Sistema Nacional de Salud
VOUS	Variants of Uncertain Clinical Significance (variante de significado clínico incierto)

Resumen ejecutivo

Introducción

El método de diagnóstico prenatal utilizado tradicionalmente es el análisis del cariotipo. La tecnología QF-PCR es también utilizada en determinadas anomalías genéticas. Una técnica más recientemente desarrollada es el aCGH existiendo dos tipos, los aCGH de oligonucleótidos y los aCGH de BAC. Existe discrepancia sobre cómo introducir los aCGH en los sistemas sanitarios, sustituyendo a la citogenética convencional o como técnica complementaria, ya que tiene ventajas y limitaciones. Hasta ahora no ha sido estudiado el coste efectividad de estas nuevas tecnologías para el diagnóstico prenatal de anomalías genéticas por lo que parece pertinente realizar un estudio para España.

Objetivo

Evaluar el coste-efectividad de diagnosticar anomalías genéticas en la fase prenatal mediante el uso de aCGH, en comparación con las estrategias diagnósticas más habituales, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Metodología

Se ha desarrollado un modelo de coste-efectividad (árbol de decisión) que compara tres estrategias de diagnóstico prenatal: 1) cariotipo y QF-PCR; 2) cariotipo, QF-PCR y aCGH; 3) aCGH. La medida de resultado fue el número de diagnósticos patológicos con un horizonte temporal de 6 semanas y donde las probabilidades de ocurrencia provienen de un estudio observacional realizado en España con 906 sujetos. La perspectiva del análisis fue la del SNS. Se incluyeron costes directos sanitarios como equipamiento, reactivos y tiempo de profesionales. La utilización de recursos se basó en la opinión de expertos sobre la práctica clínica habitual en España. Los costes unitarios se tomaron de precios de mercado, contabilidades de laboratorios y hospitales y encuestas oficiales para los costes salariales. Los costes se expresan en euros de 2012. Se realizaron análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo.

Resultados

Según estos resultados, la estrategia más efectiva y más costosa es la combinación de QF-PCR, cariotipo y aCGH. La estrategia menos costosa pero también la menos efectiva es la considerada habitual hasta ahora, es decir, la combinación de QF-PCR y cariotipo. aCGH es casi tan efectiva como QF-PCR+cariotipo+aCGH y más costosa que QF-PCR+cariotipo. La ratio coste-efectividad incremental para la estrategia aCGH frente a la estrategia habitual QF-PCR+cariotipo podría ser aceptable (4.285 € por diagnóstico adicional) por lo que aCGH podría considerarse una estrategia coste-efectiva. aCGH sería dominante si disminuyera su probabilidad de resultados inciertos o su coste.

Recomendaciones

La estrategia consistente en utilizar únicamente la prueba de aCGH para el diagnóstico prenatal podría recomendarse como una alternativa a la estrategia diagnóstica habitual (combinación de QF-PCR y cariotipo), aunque teniendo en cuenta las limitaciones de la prueba de aCGH.

Executive Summary

Introduction

Karyotype has been the usual method for prenatal diagnosis. QF-PCR is also used for some genetic anomalies. A more recently technique is aCGH, with two types, oligonucleotide aCGH and BAC-based aCGH. Given the aCGH's advantages and limitations there is controversy about how to introduce aCGH in the healthcare systems, as a substitute of the conventional cytogenetic or as a complementary technique. Until now there is no cost-effectiveness study of aCGH for the prenatal diagnosis of genetic anomalies, hence the pertinence of carrying out one for Spain.

Objective

To evaluate the cost-effectiveness of the prenatal diagnosis of genetic anomalies by means of aCGH in comparison with other used diagnosis strategies, from the National Health System (NHS) perspective in Spain.

Methodology

We developed a cost-effectiveness model (decision tree) that compared three strategies: 1) karyotype & QF-PCR; 2) karyotype, QF-PCR & aCGH; 3) aCGH. The outcome measure was the number of additional pathogenic diagnosis with a time horizon of 6 weeks and where the probabilities of occurrence were obtained from an observational study made in Spain with 906 subjects. The perspective of the analysis was that of the NHS. Direct health care costs were included such as equipment, reagents and time of professionals. The resource use was obtained from experts' opinions about usual clinical practice in Spain. The unit costs were obtained from market prices, laboratories and hospitals accounts, and national surveys for salaries. The costs are expressed in Euros in 2012 prices. We undertook deterministic analyses and a probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation.

Results

According to the results of this study, QF-PCR, karyotype & aCGH is the most effective and the most costly strategy. The combination of karyotype & QF-PCR is the less costly and the less effective strategy.

aCGH is nearly as effective as QF-PCR+karyotype+aCGH and more costly than QF-PCR+karyotype. The incremental cost-effectiveness ratio for aCGH against QF-PCR+karyotype could be acceptable (4,285 € per additional diagnosis), hence aCGH could be considered a cost-effective strategy. aCGH would be a dominant strategy if its probability of uncertain results and costs were decreased.

Recommendations

The strategy based in only aCGH for the prenatal diagnosis could be recommended as an alternative to the usual diagnosis strategy (QF-PCR & karyotype), although having in mind the limitations of aCGH.

I.Introducción

Las alteraciones genéticas se pueden clasificar en anomalías numéricas y en alteraciones cromosómicas estructurales. Entre las primeras se encuentran las aneuploidías autosómicas que son alteraciones en el número de copias de los cromosomas no sexuales como el Síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21), el Síndrome de Edwards (trisomía del cromosoma 18) o el Síndrome de Patau (trisomía del cromosoma 13); y las aneuploidías sexuales que son alteraciones en el número de copias de los cromosomas sexuales, como por ejemplo el Síndrome de Turner. Entre las alteraciones estructurales se encuentran las deleciones (ej.: Síndrome de Prader-Willi), las duplicaciones (ej.: Síndrome de X frágil), las inversiones o las translocaciones.

Las alteraciones cromosómicas son una de las principales causas de defectos congénitos. En un estudio realizado a partir del análisis de 29.883 muestras de líquido amniótico en un laboratorio español entre 1998 y 2009, se obtuvo una incidencia de alteraciones cromosómicas del 2,9%, de los cuales el 48,1% eran aneuploidías autosómicas, siendo el Síndrome de Down la más frecuente [1]. Un 1,03% de los recién nacidos en España en 2011 tenían algún defecto congénito según los datos registrados por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) [2]. Esta tasa, que en el periodo 1980-1985 era del 2,22%, progresivamente ha ido disminuyendo hasta alcanzar en 2011 el 1,03%, debido fundamentalmente al aumento de las interrupciones voluntarias del embarazo tras la detección de alteraciones en el feto y a las mejoras en los cuidados durante la gestación. Según este mismo informe 4,84 de cada 10.000 nacimientos presentan Síndrome de Down en 2011 [2].

El diagnóstico prenatal es importante en la medida en que ofrece información que permite una mejor atención sanitaria. Esto es especialmente importante dada la relación que existe entre la edad materna y la aparición de muchas de estas alteraciones [2] y debido al retraso de la edad materna en España [3]. Según los datos más recientes, la proporción de nacimientos de madres de 35 a 39 años sobre el total de nacimientos ha aumentado considerablemente en las últimas décadas en España hasta suponer en 2012 el 27% de los nacimientos, 34% si analizamos los datos de todas las mujeres de 35 años o más [3].

I.1. La tecnología

El método de diagnóstico prenatal utilizado tradicionalmente es el análisis del cariotipo a partir de líquido amniótico o de vello coriónico. Junto a él, la tecnología QF-PCR (Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction) es también utilizada por ser especialmente apropiada para informar el diagnóstico de las trisomías 13, 18 y 21 y de aneuploidías y triploidías de los cromosomas sexuales de forma rápida ya que en unos pocos días se obtiene el resultado [4]. Sin embargo, no sustituye a un análisis del cromosoma completo [5].

En 1992 Kallioniemi et al. describieron por primera vez la técnica de hibridación genómica comparada sobre microarrays de dosis [6]. Esta técnica permite la exploración simultánea de la dosis genética en múltiples loci del genoma, mediante el empleo de microarrays o microchips de ADN. Se emplea para detectar la presencia de ganancias (amplificaciones) o de pérdidas (deleciones) de segmentos del genoma, permitiendo así el diagnóstico a nivel molecular de un buen número de aberraciones cromosómicas desequilibradas en general. Existen dos tipos de tecnologías de microarrays actualmente utilizadas: arrays SNP (aSNP, single nucleotide polymorphism) y arrays CGH (aCGH, comparative genomic hybridization); dentro de esta última se diferencian los aCGH de oligonucleótidos y los aCGH de BAC (bacterial artificial chromosome), según el tipo de sonda que se emplea en su fabricación [7].

Estas técnicas son parte de la revolución que la genómica (el estudio del genoma humano en su globalidad) está suponiendo para el avance de la medicina. Paulatinamente han ido desplazando en algunos campos al análisis citogenético convencional del cariotipo y el estudio de alteraciones del cromosoma mediante otras técnicas moleculares. Más allá del diagnóstico, se espera que este campo permita en un futuro cercano el manejo personalizado de cada paciente atendiendo a sus características genéticas.

Varias revisiones documentan la validez diagnóstica de los arrays, por ejemplo en el ámbito de las discapacidades del aprendizaje y las malformaciones congénitas [8-11]. No está tan establecida la efectividad de los arrays de dosis para el diagnóstico prenatal, aunque hay indicios que apuntan a que podría ser una de las tecnologías más utilizadas en el futuro cercano [7,12,13], especialmente en el caso de las gestaciones de elevado riesgo [14]. No todos los autores tienen claro si esta tecnología debe ser introducida sola, sustituyendo a la citogenética convencional, o en conjunción con otras en el diagnóstico prenatal [15]. Algunas dudas

al respecto existen como, por ejemplo, en qué embarazos y con qué criterios debe hacerse, con qué plataforma o con qué métodos confirmatorios [15].

Una de las ventajas añadidas de los aCGH radica en su rapidez ya que en un máximo de 2 o 3 días se puede obtener el resultado diagnóstico. Otras ventajas son la capacidad para analizar ADN a partir de casi cualquier material, la capacidad para adaptar la plataforma y centrar el análisis en áreas de interés, o una interpretación de datos más objetiva, más que una valoración subjetiva visual [16]. Mientras, entre sus inconvenientes se cuenta el que no permite detectar diferentes poblaciones clonales en casos de mosaicismo, no detecta reordenamientos equilibrados ni poliploidías. Por otro lado requiere de mayor cantidad de ADN que otras técnicas [16].

Por el momento el mayor inconveniente de los aCGH está en que detecta un número importante de alteraciones para las que se desconoce actualmente su relevancia clínica y su posible patogenicidad (variantes de significado clínico incierto o VOUS). Algunas VOUS son resueltas mediante el uso de pruebas complementarias. La existencia de bases de datos de alteraciones cromosómicas donde los especialistas comparten sus datos permite comparar resultados y determinar las consecuencias de las alteraciones halladas. Es previsible que el progresivo aumento de conocimiento reduzca significativamente en el futuro este tipo de resultados inciertos.

I.2. Justificación

Es conveniente contar con estudios de evaluaciones económicas en los que se comparen costes y efectividades de distintas alternativas diagnósticas en el campo de la genética con el fin de conocer, no sólo cuál de ellas es la más efectiva o precisa en el diagnóstico de distintas enfermedades y condiciones, sino también cuál es más coste-efectiva. Esto debe hacerse no solo con tecnologías consolidadas sino también con nuevas tecnologías, como es el caso de los aCGH. Una reciente revisión [12] encontró que hasta el momento sólo se han realizado evaluaciones económicas de los arrays para el diagnóstico en sujetos con discapacidad intelectual aislada o asociada a malformaciones congénitas [17,18]. Parece pertinente, por tanto, realizar evaluaciones económicas de los arrays de dosis para el diagnóstico prenatal. Esto podría permitir disponer de mayor información que facilitara la toma de decisiones y diera respuesta a la cada vez mayor demanda de

diagnóstico prenatal de anomalías por parte de la población con un mejor aprovechamiento de los recursos públicos.

II. Objetivo

Evaluar la eficiencia (coste-efectividad) desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS), de diagnosticar distintas aberraciones genéticas en la fase prenatal mediante el uso de aCGH, en comparación con las estrategias diagnósticas más habituales.

III. Metodología

III.1. Descripción general del modelo

Se realizó una evaluación económica completa en la que se compararon resultados diagnósticos y costes de tres estrategias de diagnóstico prenatal.

Puesto que la prueba diagnóstica tradicional, el análisis del cariotipo, es laboriosa y se tarda varios días en obtener el resultado, mientras que QF-PCR es una prueba mucho más rápida, puesto que aCGH es en principio una tecnología más cara al ser más nueva, y puesto que algunos autores consideran que arrays podría desplazar a las pruebas existentes mientras que otras la consideran complementaria, se consideró pertinente plantear varias estrategias en esta evaluación económica.

La primera de las estrategias es la habitual en el SNS y combina cariotipo citogenético y reacción en cadena de polimerasa cuantitativa y fluorescente (QF-PCR); la segunda estrategia es la combinación del análisis del cariotipo citogenético, la QF-PCR y la hibridación genómica comparada mediante microarrays (aCGH) en determinados pacientes, es decir, el análisis combinado de la estrategia habitual y de una nueva tecnología, los aCGH. La tercera estrategia consiste en el análisis de los aCGH, la nueva tecnología, por sí sola sin combinarse con otras pruebas diagnósticas.

Se construyó un árbol de decisión en el que se representó el proceso de diagnóstico prenatal en población formada por mujeres embarazadas sometidas a un procedimiento invasivo de diagnóstico prenatal por diferentes indicaciones. El árbol de decisión se ha diseñado con la ayuda de expertos teniendo en cuenta la práctica habitual para el diagnóstico prenatal en nuestro país y guías de práctica clínica [5,12,19] y dos opciones alternativas en las que se incorpora una nueva tecnología, los aCGH, considerada más rápida y con mayor capacidad diagnóstica.

La presente evaluación económica se basa en el estudio realizado por varios de los autores de este informe y financiado en convocatoria pública por el Instituto de Salud Carlos III [13]. Este es el estudio de mayor tamaño muestral realizado en España en el que se haya utilizado aCGH (N=906). Se puede encontrar más detalles de este estudio en el

anexo. Además de aCGH de BAC, en este estudio también se aplicaron las pruebas diagnósticas habituales en la práctica clínica, QF-PCR y cariotipo, entre otras. Esto permite estimar un amplio número de parámetros para el modelo. El árbol también viene determinado por una serie de supuestos fundamentados en los resultados del estudio de Armengol et al. [13] y apoyados en la literatura científica. Estos supuestos son indicados en los siguientes apartados.

El horizonte temporal analizado comprendió 6 semanas, periodo máximo en el que se realizan e interpretan sucesivamente las distintas pruebas, incluidos los cariotipos de fetos y progenitores si fuera necesario realizarse estos últimos.

El análisis se realizó desde la perspectiva del SNS. Solo se incluyeron costes directos sanitarios. Para el caso base los costes se estiman para un volumen de 16 determinaciones realizadas a la semana, cifra que podría corresponderse con la carga de un laboratorio de genética de un hospital público medio de nuestro país. En el análisis de sensibilidad se estudiarán los resultados para volúmenes de 8 y 24 determinaciones/semana. Se han elegido estas cifras ya que el formato más utilizado de aCGH debe realizarse en grupos de múltiplos de 8.

Los costes se expresaron en euros de 2012. Se realizó un análisis coste-efectividad (ACE) en el que se tomó como medida de resultado el número de diagnósticos patológicos. Definimos diagnóstico patológico como aquel en el que se detectó una aberración genética para la que existe evidencia firme o muy sugestiva de consecuencias fenotípicas clínicamente relevantes. El hecho de que un resultado positivo conlleve consecuencias fenotípicas implica, en términos de resultados de una prueba diagnóstica, que se trataría de un verdadero positivo. En el caso base, suponemos que el diagnóstico conlleva la existencia de consecuencias fenotípicas cuando así queda definido por la valoración del conjunto de pruebas realizadas para cada sujeto en el estudio de Armengol et al. [13]. El conjunto de pruebas incluye cariotipo, QF-PCR, aCGH y Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA),

En la estrategia 1 se incluye como posible medida de resultado el resultado “con consecuencias fenotípicas no detectadas” que representaría en términos de pruebas diagnósticas los falsos negativos, es decir, aquellos resultados que deberían haber sido detectados pero no lo fueron con las pruebas diagnósticas utilizadas, por lo que en el modelo computan matemáticamente como si fueran resultados no patológicos.

Benigno se define como aquellas variantes genéticas comúnmente observadas en la población general sin manifestación clínica. A partir del

estudio de Armengol et al. [13], benignos serán aquellos casos sin consecuencias fenotípicas tras la valoración del conjunto de pruebas realizadas en cada sujeto y coincidentes con variantes de la normalidad depositadas en las bases de datos públicas.

La elección del número de diagnósticos patológicos como medida de resultado se debe a que esta es la medida de resultado inmediata de las pruebas diagnósticas prenatales. Puede considerarse una medida de resultado intermedia pero se ha preferido utilizar esta medida puesto que medidas a más largo plazo como los años de vida o los años de vida ajustados por calidad implican valoraciones subjetivas sujetas a controversia (calidad de vida de las personas con anomalías genéticas y de sus familiares o decisiones post-diagnóstico como la interrupción del embarazo condicionadas por el contexto).

Se combinaron los resultados estimados de costes y efectividad de las alternativas diagnósticas estudiadas mediante la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) De forma genérica se representa de la siguiente manera [20].

Ecuación 1. Ratio coste-efectividad incremental

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Donde C representa el coste, E la efectividad o capacidad diagnóstica, y A y B dos posibles estrategias diagnósticas. Esta ratio indica el coste por diagnóstico patológico adicional.

No fue necesario descontar costes ni beneficios dado que el horizonte temporal fue de corto plazo, inferior a un año [20]. Se realizaron análisis de sensibilidad determinístico en el que se variaron diversos parámetros (probabilidades y costes) sobre los que había incertidumbre y un análisis de sensibilidad probabilístico. De ambos se dan detalles en el apartado correspondiente.

Los análisis se realizaron con el programa informático TreeAge Pro 2009 Healthcare.

III.2. Descripción del árbol de decisión

El árbol de decisión diseñado para esta evaluación económica se muestra en la figura 1. Del primer y principal nodo de decisión parten 3 ramas, una por cada estrategia:

- Estrategia 1: QF-PCR + Cariotipo (Figura 3)

- Estrategia 2: QF-PCR + Cariotipo + aCGH (Figura 4)
- Estrategia 3: aCGH (Figura 5)

Todas las pruebas se realizan a partir de muestras fetales. En función de las semanas de gestación se obtienen mediante biopsia de las vellosidades coriales (antes de las 12 semanas de gestación), de líquido amniótico obtenido por amniocentesis (prueba prenatal común en la cual se extrae a partir de las 15 semanas de gestación una pequeña muestra del líquido que rodea al feto para analizarla), o de sangre fetal mediante funiculocentesis a partir de las 18 semanas de gestación. A partir del material fetal el proceso seguido es distinto según cada estrategia diagnóstica. Mientras QF-PCR y aCGH analizan el ADN genómico de las células fetales, el análisis del cariotipo examina la morfología y número de los cromosomas metafásicos.

El análisis del cariotipo y la QF-PCR se inician a la par en las dos estrategias que los incluyen. No obstante, el resultado de la QF-PCR se obtiene al cabo de 1 a 3 días, mientras que el informe derivado del cariotipo demora, mínimo, entre 2 y 3 semanas debido a que es preciso el cultivo de células para la obtención de los cromosomas metafásicos. Ambas pruebas pueden dar un resultado alterado.

En la estrategia 1, cuando la QF-PCR ofrece un resultado normal y el cariotipo es normal, se asume que, sin la realización de más pruebas, el resultado del estudio genético es normal (benigno). Un cariotipo alterado nos permitirá diagnosticar un síndrome conocido patológico o bien supondrá un resultado alterado de significado incierto que hará necesario realizar pruebas de cariotipo en los progenitores. El cariotipo de los progenitores permitirá determinar si la alteración es heredada o si es *de novo*. Hemos supuesto que cuando es necesario realizar pruebas adicionales éstas son cariotipos de padres o aCGH; hemos descartado incluir en el modelo otro tipo de pruebas como FISH. También se ha asumido que una anomalía detectada y heredada implica no tener consecuencias fenotípicas o bien sí las tiene pero no son detectadas por las tecnologías empleadas en esta estrategia.

Cuando la QF-PCR ofrece un resultado alterado el resultado del cariotipo determinará si se trata de un falso positivo de la QF-PCR, supuesto que asumimos cuando el cariotipo es normal, o si se trata de una aneuploidía (completa o segmentaria, y cuál es su configuración, libre o no), supuesto que asumimos cuando el cariotipo está alterado.

La segunda estrategia incluye aCGH como prueba diagnóstica complementaria en 2 circunstancias: 1) cuando QF-PCR y cariotipo son normales, y 2) cuando estamos ante un cariotipo con resultado alterado

de significado incierto. En el primer caso se realizaría aCGH en padres cuando se obtenga una VOUS; en el segundo caso se realizaría un análisis de aCGH en feto (aparte de cariotipo en padres), cuyo resultado se obtiene en tres días y puede ser normal o alterado.

La tercera estrategia, todavía no extendida en nuestro país, consistiría en realizar únicamente el análisis de aCGH como se ha descrito anteriormente sin realizar las pruebas de QF-PCR ni cariotipo. Los resultados de aCGH se clasifican en normales cuando no se identifica alteración alguna o se identifica una alteración y ésta es claramente benigna (sin consecuencias fenotípicas) o cuando no se identifica una alteración existente (consecuencia fenotípica no detectada por aCGH), y en alterados cuando hay evidencias de patogenicidad o se trata de una VOUS. En este último caso supondremos que se realizarían aCGH en progenitores con el fin de determinar si se trata de un resultado heredado y sin consecuencias fenotípicas esperables o si por el contrario es un resultado *de novo* y con previsibles consecuencias fenotípicas. Es sabido que no siempre un resultado heredado equivale a un resultado benigno y que no siempre un resultado *de novo* equivale a patogenicidad [21]. Sin embargo, esta asociación se considera una *rule of thumb* en guías de práctica clínica [21] y por tanto es adoptada para nuestro modelo.

Figura 1. Árbol de decisión

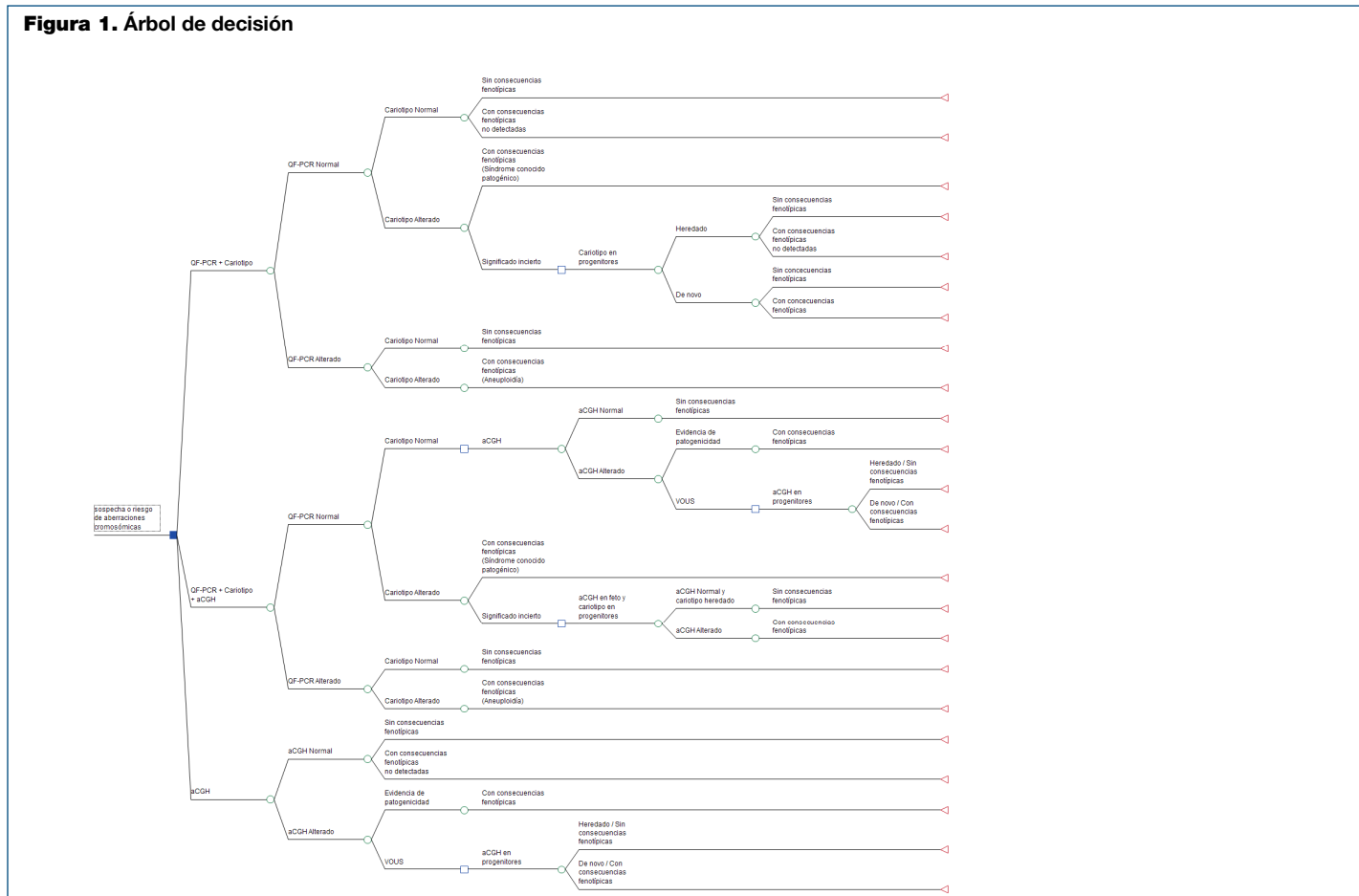
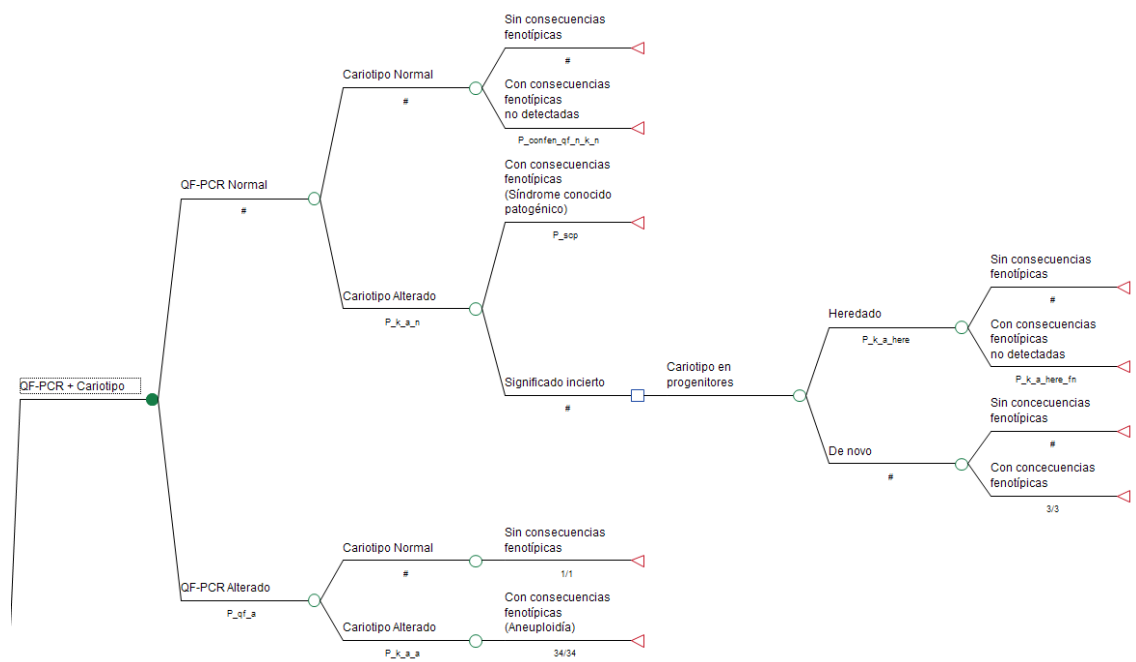
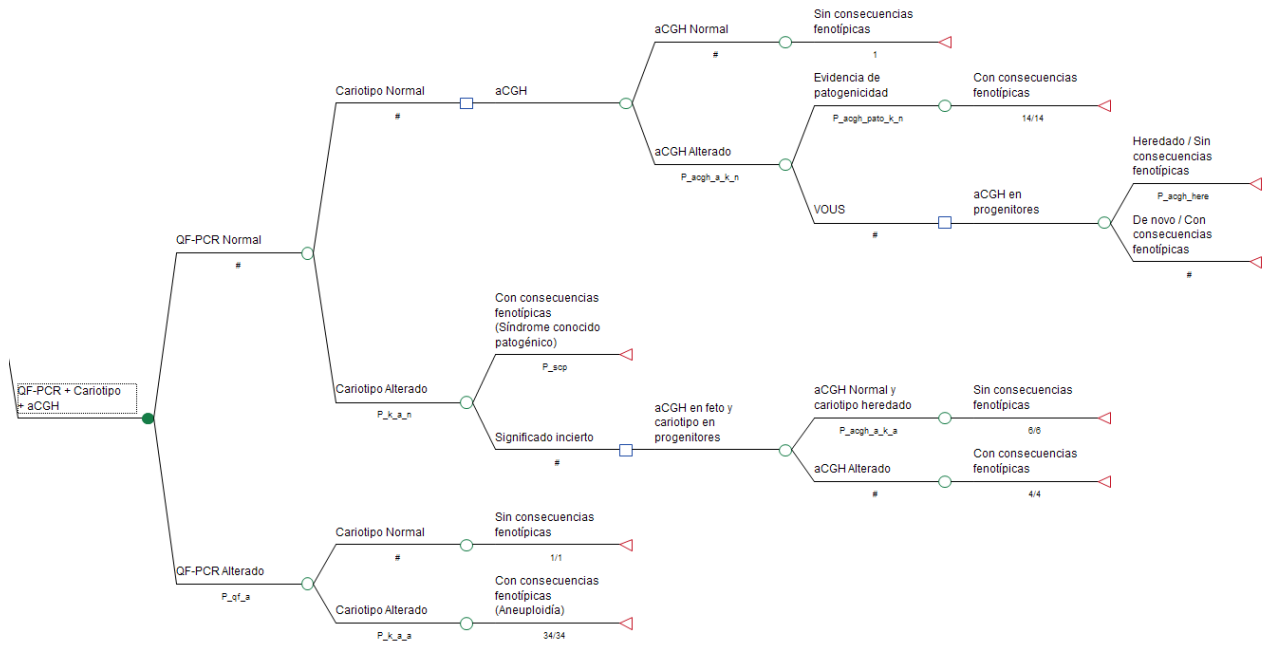


Figura 2. Árbol de decisión: rama Estrategia 1: QF-PCER + Cariotipo



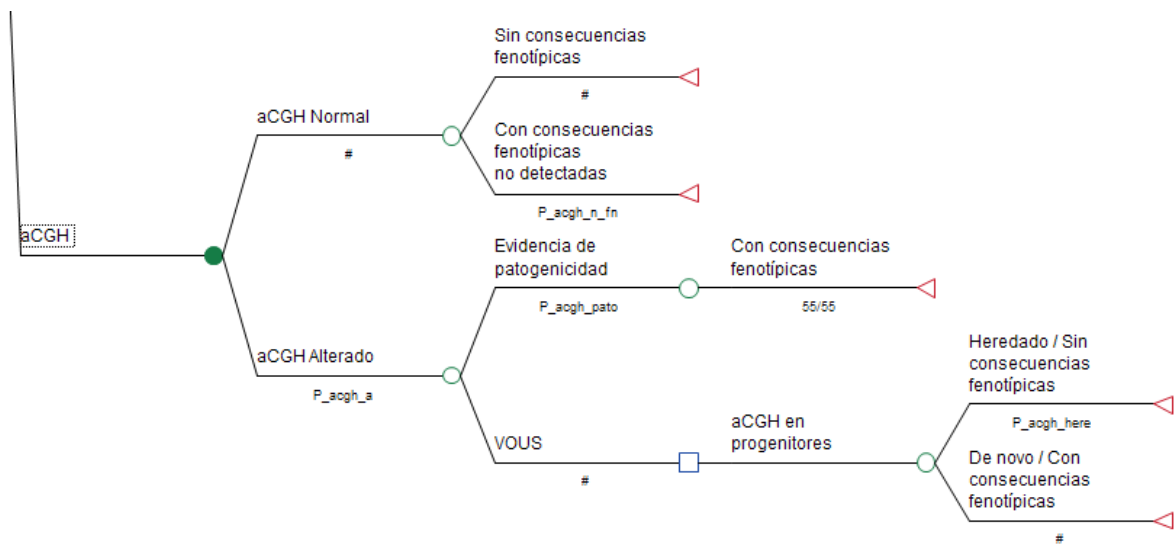
Nota: El símbolo # indica probabilidad complementaria puesto que, por definición, cuando de una rama salen dos posibilidades, la suma de las 2 probabilidades debe sumar 1

Figura 3. Árbol de decisión: rama Estrategia 2: QF-PCR + Cariotipo + aCGH



Nota: El símbolo # indica probabilidad complementaria puesto que, por definición, cuando de una rama salen dos posibilidades, la suma de las 2 probabilidades debe sumar 1

Figura 4. Árbol de decisión: rama Estrategia 3: aCGH



Nota: El símbolo # indica probabilidad complementaria puesto que, por definición, cuando de una rama salen dos posibilidades, la suma de las 2 probabilidades debe sumar 1

III.3. Probabilidades de ocurrencia

Los valores de las probabilidades de ocurrencia utilizados en el caso base se recogen en la tabla 1. Aunque en el modelo hablamos de probabilidades, éstas son proporciones obtenidas a partir de las tasas observadas en estudios publicados. Todas ellas salvo una provienen del estudio de Armengol et al. [13].

Tabla 1. Probabilidades y proporciones			
Parámetro	Valor (r/n)	n	r
Parámetros de la ESTRATEGIA 1			
Probabilidad de QF-PCR alterado	3,86%	906	35
Probabilidad de cariotipo alterado cuando QF-PCR normal	1,61%	871	14
Probabilidad de consecuencias fenotípicas no detectadas por cariotipo ni QF-PCR (cariotipo y QF-PCR normales son falsos negativos)	1,63%	861	14
Probabilidad de síndrome conocido patogénico cuando cariotipo alterado y QF-PCR normal	28,57%	14	4
Probabilidad de heredar un cariotipo alterado (cariotipo de feto y progenitores alterados)	70,00%	10	7
Probabilidad de consecuencias fenotípicas no detectadas cuando cariotipo alterado es considerado heredado	14,29%	7	1
Probabilidad de consecuencias fenotípicas cuando cariotipo <i>de novo</i> (*)	100%		
Probabilidad de cariotipo alterado cuando QF-PCR alterado	97,14%	35	34
Probabilidad de que QF-PCR alterado sea un falso positivo cuando el cariotipo es normal (*)	100%		
Probabilidad de consecuencias fenotípicas cuando QF-PCR y cariotipo alterados (*)	100%	34	34
Parámetros introducidos en la rama de la ESTRATEGIA 2			
Probabilidad de aCGH alterado cuando cariotipo y QF-PCR normales	3,60%	861	31
Probabilidad de que no haya consecuencias fenotípicas (detectables con el conocimiento actual) cuando QF-PCR, cariotipo y aCGH normales (*)	100%		
Probabilidad de aCGH patológico cuando aCGH alterado y cariotipo y QF-PCR normales	45,16%	31	14

Tabla 1. Probabilidades y proporciones			
Parámetro	Valor (r/n)	n	r
Probabilidad de consecuencias fenotípicas cuando aCGH muestra evidencia de patogenicidad (afectando a región implicada en síndrome conocido), tras cariotipo y QF-PCR normales (*)	100%		
Probabilidad de aCGH normal y cariotipo heredado cuando cariotipo alterado	60,00%	10	6
Probabilidad de que no haya consecuencias fenotípicas cuando aCGH normal y cariotipo heredado (*)	100%		
Probabilidad de consecuencias fenotípicas cuando cariotipo y aCGH alterados (*)	100%		
Parámetros introducidos en la rama de la ESTRATEGIA 3			
Probabilidad de aCGH alterado (incluye patológico, clínicamente significativo y VOUS)	7,95%	906	72
Probabilidad de consecuencias fenotípicas no detectadas por aCGH (falsos negativos)	0,12%	834	1
Probabilidad de evidencia de patogenicidad cuando aCGH alterado	76,39%	72	55
Probabilidad de consecuencias fenotípicas cuando aCGH muestra evidencia de patogenicidad (*)	100%		
Probabilidad de que aCGH en progenitores determine que la VOUS obtenida en aCGH en feto es heredada/no patológica (**)	53,08%	130	69
r: número de casos; n: población de referencia.			
*Supuesto basado en Armengol et al. Parámetros no variados en análisis de sensibilidad probabilístico.			
**Estimado a partir de Wapner et al., 2012.			

Algunos de estos parámetros merecen la pena ser explicados. Por ejemplo, la “probabilidad de obtener un aCGH alterado” es del 7,95% ya que 72 de 906 casos en el estudio de Armengol et al. fueron clasificados en patológico, clínicamente significativo o VOUS. De éstos el 76,39% fueron clasificados como patogénicos y el 23,61% en VOUS. Por lo tanto un 1,87% de la muestra (7,95% x 23,61%) fue sometida a exploración de progenitores mediante aCGH debido a la existencia de VOUS.

La “probabilidad de que aCGH en progenitores determine que la VOUS obtenida en aCGH en feto es heredada/no patológica” se estimó a partir del estudio de Wapner et al. En ese estudio se encontraron 130 VOUS en 3822 muestras con cariotipo normal, de los cuales 69 fueron

clasificados como probablemente benignos a partir de estudios genéticos y un comité clínico en función de varios criterios, el carácter heredado entre ellos [22]. No se han identificado muchos estudios publicados en los que se informe de los resultados de aCGH en progenitores tras obtenerse VOUS en feto. Cuando existe incertidumbre una opción es considerar que la probabilidad de ocurrencia es del 50%. Puesto que los valores informados por Wapner et al. se aproximan al 50% se ha optado por usar los valores que estos autores obtuvieron.

Inicialmente las ramas del árbol separaban el resultado heredado/*de novo* de los resultados benigno/patológico, ya que el primer paso en el diseño de un árbol de decisión es la representación conceptual del problema de interés. No obstante, debido a la falta de datos se ha optado por simplificar el modelo en la manera ya explicada.

III.4. Utilización de recursos y costes

Puesto que la perspectiva es la del SNS se han incluido únicamente los costes directos sanitarios relacionados con las determinaciones para cada una de las pruebas diagnósticas. Los valores que definen la utilización de recursos, incluido el trabajo de los recursos humanos, y que se muestran en los siguientes apartados, se han basado en la opinión de expertos sobre la práctica clínica habitual en España. Acorde con la descripción de la secuencia de pruebas del modelo definido, para cada estrategia del modelo o alternativa se suponen las siguientes pruebas diagnósticas.

En la primera estrategia se incluye una prueba de QF-PCR y una prueba de cariotipo. Adicionalmente, en el caso de resultado alterado de significado incierto, tras QF-PCR normal y cariotipo alterado, se contabilizan también 2 cariotipos realizados en sangre, uno por cada progenitor. En la segunda estrategia, además de las pruebas citadas anteriormente, se incluye también una prueba de aCGH en determinados casos: cuando los resultados de cariotipo y QF-PCR son normales, pruebas de aCGH en ambos progenitores cuando el resultado del aCGH en sangre fetal se considera VOUS, y cuando se obtiene un resultado alterado de significado incierto a partir del cariotipo. En la tercera estrategia se contabiliza una prueba de aCGH por paciente y pruebas de aCGH en ambos progenitores cuando el resultado del aCGH en sangre fetal se considera VOUS.

El coste de una determinación con cada una de las pruebas diagnósticas incluye el coste de aparatos, dispositivos e instrumental, fungibles y reactivos, y personal técnico y facultativo. Los recursos

directamente implicados en la realización de las pruebas son identificados más adelante aunque no todos son incluidos en los costes. Muchos de los aparatos involucrados en los análisis son habituales en un laboratorio de genética. Por lo tanto, no son incluidos en la estimación de costes aquellos aparatos que son habituales en un laboratorio de genética de un hospital público medio, que son utilizados para múltiples pruebas (no solo las incluidas en este estudio) y que cuentan con periodos de tiempo ocioso de modo que no tendrían que ser adquiridos si el hospital decidiera incorporar una de estas pruebas diagnósticas y su uso para las mismas no supondría una alteración en el funcionamiento del laboratorio. Esto se ha hecho así debido a que en la evaluación económica interesa la diferencia de costes entre pruebas diagnósticas y no tanto el coste de cada una de ellas, a que los aparatos involucrados son muchos y con diversas funciones por lo que atribuir una parte de su coste a las pruebas aquí estudiadas sería complicado y, además, algunos de estos aparatos se usan en más de una de las pruebas estudiadas. Estos supuestos se basan en opinión de expertos.

El uso de ciertos recursos sanitarios se ha excluido deliberadamente del análisis al ser similar entre estrategias diagnósticas. Estos son: costes de visitas programadas de seguimiento del embarazo (incluidas las consultas de consejo genético), coste de la amniocentesis y los costes derivados de sus complicaciones (puesto que la amniocentesis se hace siempre independientemente de la estrategia diagnóstica), y coste de la ecografía morfológica o de alta resolución (también llamada selectiva) a la que se someten todas las mujeres embarazadas por protocolo. A falta de información en contrario, se ha asumido que durante el periodo de tiempo considerado los costes por uso de otros recursos sanitarios (visitas a Atención Primaria, otros especialistas, ingresos, urgencias, consumo de medicamentos, etc.) fueron similares entre estrategias.

Los costes unitarios se han tomado de diversas fuentes: precios de venta de empresas suministradoras de material de laboratorio, contabilidades de laboratorios de genética y/o de hospitales (incluye IVA) y encuestas oficiales para los costes salariales. Los costes de los aparatos no incluyen descuentos.

Todos los costes se expresan en euros de 2012. En los siguientes apartados se describe la estimación del coste por determinación para cada una de las pruebas diagnósticas.

III.4.1. Coste de aCGH

III.4.1.1. Coste de aparatos y dispositivos

Coexisten actualmente dos plataformas de análisis de aCGH, los aCGH de BAC y los aCGH de oligonucleótidos. Hemos estimado el coste de ambas tecnologías. Para el caso base utilizaremos el coste de aCGH de BAC puesto que fueron éstos los utilizados en el estudio de Armengol et al. [13].

La tabla 2 recoge un listado de los aparatos y dispositivos necesarios para realizar aCGH de BAC o aCGH de oligonucleótidos, con sus correspondientes costes unitarios y fuente de los costes. Otros aparatos necesarios para el análisis de aCGH que no se han contabilizado en el cálculo de los costes por ser habituales en un laboratorio de genética son: cubetas y fuentes de electroforesis, sistema de documentación de geles con transiluminador, vórtex, bloque calefactor estático, agitador magnético, termociclador. Tampoco se ha incluido el coste de cámaras libres de ozono ya que sólo son necesarias en zonas de costa. El coste de una determinación puede variar entre hospitales por lo que será necesario realizar un análisis de sensibilidad variando los costes de las tecnologías.

Tabla 2. Inversión inicial en aparatos y dispositivos		
Parámetro	Coste en €	Fuente de costes
aCGH de BAC		
Lector de arrays y horno de hibridación	40.000	Comunicación personal
Nanodrop (2000)	15.559	Thermo Fisher Scientific
Sistema de concentrador al vacío SpeedVac	7.693	Thermo Fisher Scientific
Microcentrífuga refrigerada con rotor incluido	3.635	VWR
Cámaras de hibridación (1 por determinación)	1.741	Sigma-Aldrich
Software libre	0	
SUMA	68.629,24 €	
aCGH de oligonucleótidos		
Lector de arrays y horno de hibridación	125.000	Informe Roche
Nanodrop (2000)	15.559	Thermo Fisher Scientific
Sistema de concentrador al vacío SpeedVac	7.693	Thermo Fisher Scientific
Microcentrífuga refrigerada con rotor incluido	3.635	VWR
Cámaras de hibridación (2 cámaras, 1 por cada 8 determinaciones)	738	Agilent

Tabla 2. Inversión inicial en aparatos y dispositivos

Parámetro	Coste en €	Fuente de costes
Ordenador con Cytogenomics y licencia Feature Extraction por un año	3.000	Comunicación personal
SUMA	155.625,79 €	

El concepto con mayor coste sobre el coste total es el lector de arrays (incluye el horno de hibridación). A su vez el coste de aCGH de oligonucleótidos es superior al coste de aCGH de BAC. Hemos supuesto que esta maquinaria tiene una vida útil de 7 años, que está operativa 52 semanas al año y que se realizan semanalmente 16 determinaciones (cifra adecuada para el supuesto de un hospital público medio), es decir, 832 determinaciones al año. Por las características de la tecnología las determinaciones deben realizarse en múltiplos de 8 por lo que en el análisis de sensibilidad probaremos el coste de realizar 8 y 24 determinaciones semanalmente. Puesto que el coste de la maquinaria supone una inversión inicial hemos procedido a anualizar el coste con el fin de estimar un coste distribuido en el tiempo. Hemos anualizado el coste de todos los aparatos y dispositivos, no solo el del lector de arrays. Para ello se ha utilizado la fórmula siguiente [Drummond 2001]:

Ecuación 2. Fórmula de anualización

$$E = \frac{K - \frac{S}{(1+r)^n}}{A(n,r)}$$

Ecuación 3. Factor de anualidad

$$A(n,r) = \frac{1 - (1+r)^{-n}}{r}$$

Donde S es el valor de reventa, n la vida útil del equipo, r la tasa de interés, A(n,r) es el factor de anualidad (n años a una tasa de interés r), K el precio de adquisición o desembolso inicial y E el coste anual equivalente. El coste anual equivalente se dividió entre 832 determinaciones anuales, resultando en 13,24 € y 30,02 € por determinación para aCGH de BAC y aCGH de oligonucleótidos respectivamente.

Tabla 3. Estimación del coste anual equivalente de capital (aparatos y dispositivos) y coste por determinación del aCGH

Parámetro	aCGH de BAC	aCGH de oligonucleótidos
Valor de reventa (S)	0	0
Número de años (n)	7	7
Tasa de interés (r)	0,03	0,03
Factor de anualidad A(n,r)	6,23	6,23
Precio de adquisición (K)	68.629,24 €	155.625,79 €
Coste anual equivalente (E)	11.015,43 €	24.978,93 €
Nº de determinaciones por año	832	832
Coste equivalente de aparatos por determinación (€)	13,24 €	30,02 €

III.4.1.2. Coste de materiales fungibles y reactivos

El coste de fungible de aCGH de BAC se tomó del estudio de Armengol et al. [13]. El coste unitario de fungible de aCGH de oligonucleótidos se tomó de la contabilidad de laboratorios. El coste de material fungible y reactivos es de 209 € y 224,43 € por determinación para aCGH de BAC y aCGH de oligonucleótidos respectivamente.

Tabla 4. Fungibles, materiales y reactivos

Concepto	aCGH de BAC	aCGH de oligonucleótidos
Slide	209	126,50
Reactivos de marcaje		42,00
Reactivos de hibridación y lavado		36,80
Dispositivos de filtración		6,99
Reactivos para electroforesis		6,46
Backing Slides (Agilent G2534 60015)		3,18
Reactivos de digestión (enzimas RSA1 1000u y ALU1 1000u)		1,00
Tubos Eppendorf, puntas de pipeta, cajas de almacenaje, papel facial, guantes		1,50
Coste de fungibles por determinación (€)		209 €

III.4.1.3. Coste de personal

Para la estimación del coste de personal se ha recurrido a la Encuesta anual de estructura salarial del INE [23]. Según esta encuesta la ganancia media anual por trabajador en 2011 fue de 34.689 € y 28.177 €

para las categorías “Otros técnicos y profesionales científicos e intelectuales” y “Técnicos, profesionales de apoyo”, respectivamente. Dada la coyuntura actual no se han actualizado estos costes suponiendo que desde 2011 se mantienen constantes.

Suponiendo 1734 horas de trabajo al año, dato tomado del convenio colectivo en vigor para laboratorios de establecimientos sanitarios en Cataluña [24], se estima un coste salarial de 19,82 € y 16,25 € por hora para un facultativo (genetista) y un técnico de formación profesional (FP), respectivamente. El proceso para la determinación por muestra supone 35 minutos de trabajo de un facultativo y 2 horas de un técnico (estimado a partir de opinión de expertos). Esto en coste de personal supondría un total de 44,06 € por determinación, independientemente del tipo de aCGH utilizado (Tabla 5).

Tabla 5. Personal facultativo y técnico			
Concepto	Cantidad de uso de recursos por determinación	Coste en € por unidad	Coste por determinación (€)
Nº horas facultativo (genetista)	0,58	19,82	11,56
Nº horas técnico (FP)	2	16,25	32,50
Coste de personal por determinación (€)			44,06 €

Fuente de información: Encuesta anual de estructura salarial. Serie 2008-2011. INE

III.4.1.4. Coste por determinación de aCGH

Sumando los costes por determinación de aparatos, fungibles y personal, el coste por determinación es de 266,30 € y 298,51 € para aCGH de BAC y aCGH de oligonucleótidos, respectivamente (Tabla 6).

Tabla 6. Coste por determinación por medio de aCGH		
	aCGH de BAC	aCGH de oligonucleótidos
Coste equivalente de aparatos por determinación	13,24 €	30,02 €
Coste de fungibles por determinación	209 €	224,43 €
Coste de personal por determinación	44,06 €	44,06 €
Coste por determinación con aCGH (suma)	266,30 €	298,51 €

III.4.2. Coste de cariotipo

El coste de cariotipo en muestra fetal de líquido amniótico o biopsia corial (muestra fetal en adelante) y el coste de cariotipo en sangre periférica de progenitores difieren en el coste de fungibles y en el coste del tiempo de los profesionales debido a la diferencia de tiempo necesario para realizar los procesos. El método de cálculo del coste por determinación es similar al descrito para aCGH.

III.4.2.1. Coste de aparatos y dispositivos

Los aparatos y dispositivos necesarios para analizar el cariotipo son el cariotipador (incluye identificador de imágenes), microscopio, centrifugadora de mesa, estufa, vórtex, agitador magnético, termociclador. Estos últimos aparatos son habituales en un laboratorio de genética de un hospital medio por lo que no se incluyen en el cálculo del coste. El coste de los aparatos se ha tomado del Consenso para la Implementación de los Arrays (CGH y SNP-arrays) en la Genética Clínica [12]. Para el coste por determinación se han asumido los mismos supuestos para la anualización descrita en el apartado de aCGH (vida útil de 7 años, 52 semanas de funcionamiento al año, 16 determinaciones a la semana). El coste equivalente en aparatos se estimó en 7,14 € por determinación (Tabla 7).

Tabla 7. Inversión inicial en aparatos y dispositivos	
Parámetro	Coste en €
Cariotipador	30.000
Microscopio	7.000
SUMA	37.000 €
Coste equivalente de aparatos por determinación (€)	7,14 €

III.4.2.2. Coste de materiales fungibles y reactivos

El fungible utilizado en cariotipo difiere dependiendo del tipo de muestra, si es fetal o en sangre periférica, como es el caso de los progenitores. La siguiente tabla recoge el uso de recursos, el coste unitario y el coste por determinación del fungible para ambos casos. Los costes unitarios han sido obtenidos de la contabilidad de laboratorios. El coste de material fungible y reactivos es de 17,23 € y 3,30 € por

determinación para cariotipo en muestra fetal y sangre, respectivamente (Tabla 8).

Tabla 8. Fungibles, materiales y reactivos			
Parámetro	Cantidad de uso de recursos por determinación	Coste en € por unidad	Coste por determinación (€)
Cariotipo en muestra fetal			
Colcemid	0,05	1,43	0,07
Medio cultivo	3	4,90	14,70
Metanol	26	0,01	0,38
Acético	8	0,01	0,08
Tubos, portas, pipetas Pasteur			2,00
Coste de fungibles por determinación (€)			17,23 €
Cariotipo en sangre periférica (progenitores)			
Colcemid	0,05	1,43	0,07
Medio cultivo	5	0,50	2,50
Metanol	13	0,01	0,19
Acético	4	0,01	0,04
Tubos, portas, pipetas Pasteur			0,50
Coste de fungibles por determinación (€)			3,30 €

III.4.2.3. Coste de personal

El análisis del cariotipo en muestra fetal implica un mayor número de horas de técnicos y facultativos (estimado a partir de opinión de expertos), de ahí la diferencia en el coste por determinación entre cariotipo en muestra fetal y en sangre. El coste de personal es de 88,39 € y 60,77 € por determinación para cariotipo en muestra fetal y cariotipo en sangre, respectivamente.

Tabla 9. Personal facultativo y técnico			
Concepto	Cantidad de uso de recursos por determinación	Coste por unidad	Coste por determinación (€)
Cariotipo en muestra fetal			
Nº horas facultativo (genetista)	2	19,82	39,64
Nº horas técnico (FP)	3	16,25	48,75
Coste de personal por determinación (€)			88,39 €
Cariotipo en sangre periférica (progenitores)			

Tabla 9. Personal facultativo y técnico

Concepto	Cantidad de uso de recursos por determinación	Coste por unidad	Coste por determinación (€)
Nº horas facultativo (genetista)	2	19,82	39,64
Nº horas técnico (FP)	1,3 (80 minutos)	16,25	21,12
Coste de personal por determinación (€)			60,77 €

Fuente de información: Encuesta anual de estructura salarial. Serie 2008-2011. INE

III.4.2.4. Coste por determinación de cariotipo

Sumando los costes por determinación de aparatos, fungibles y personal, el coste por determinación es de 112,76 € y 71,20 € para cariotipo en muestra fetal y cariotipo en sangre periférica respectivamente (Tabla 10).

Tabla 10. Coste por determinación por medio de cariotipo

	Cariotipo en muestra fetal	Cariotipo en sangre periférica
Coste equivalente de aparatos por determinación	7,14 €	7,14 €
Coste de fungibles por determinación	17,23 €	3,30 €
Coste de personal por determinación	88,39 €	60,77 €
Coste por determinación con cariotipo (suma)	112,76 €	71,20 €

III.4.3. Coste de QF-PCR

El método de cálculo del coste por determinación de la QF-PCR es similar al descrito anteriormente.

III.4.3.1. Coste de aparatos y dispositivos

Los aparatos y dispositivos necesarios para la QF-PCR incluyen secuenciador, microcentrífuga no refrigerada, vórtex, agitador magnético y termociclador. Estos últimos aparatos son habituales en un laboratorio de genética de un hospital medio por lo que no se incluyen en el cálculo del coste. De nuevo, para el coste equivalente por determinación se han asumido los mismos supuestos descritos anteriormente (vida útil de 7 años, 52 semanas de funcionamiento al

año, 16 determinaciones a la semana). El coste equivalente en aparatos se estimó en 7,95 € por determinación.

Tabla 11. Inversión inicial en aparatos y dispositivos		
Parámetro	Coste en €	Fuente de costes
Secuenciador	40.000	Comunicación personal
Microcentrífuga no refrigerada	1.231	LabNet e-commerce
SUMA	41.231	
Coste equivalente de aparatos por determinación (€)	7,95 €	

III.4.3.2. Coste de materiales fungibles y reactivos

El coste de material fungible y reactivos es de 41,47 € por determinación (Tabla 12).

Tabla 12. Fungibles, materiales y reactivos	
Parámetro	Coste por determinación (€)
TF9L	39,72
Formamida	0,35
Marcador	0,25
Placa secuenciador	0,03
Chekex para extracción DNA (0,2 ml)	1,02
Tubos Eppendorf y puntas de pipeta	0,10
Coste de fungibles por determinación (€)	41,47 €

III.4.3.3. Coste de personal

El coste de personal es de 41,67 € por determinación (Tabla 13).

Tabla 13. Personal facultativo y técnico			
Concepto	Cantidad de uso de recursos por determinación	Coste por unidad	Coste por determinación (€)
Nº horas facultativo (genetista)	0,333 (20 minutos)	19,82	6,61
Nº horas técnico (FP)	0,125 (8 determinaciones en 1 hora)	16,25	2,03
Coste de personal por determinación (€)			8,64 €

Fuente de información: Encuesta anual de estructura salarial. Serie 2008-2011. INE

III.4.3.4. Coste por determinación de QF-PCR

Sumando los costes por determinación de aparatos, fungibles y personal, el coste por determinación es de 58,06 € para la prueba de la QF-PCR (Tabla 14).

Tabla 14. Coste por determinación por medio de QF-PCR	
	Coste en €
Coste equivalente de aparatos por determinación	7,95 €
Coste de fungibles por determinación	41,47 €
Coste de personal por determinación	8,64 €
Coste por determinación con QF-PCR (suma)	58,06 €

III.5. Análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico

Con el objeto de conocer la robustez de los resultados del modelo y ante la posible incertidumbre de los parámetros, se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariante. Se variaron los valores de los parámetros con más incertidumbre tomando datos extremos encontrados tras una revisión cuasi-sistemática de la literatura, otros datos basados en supuestos a partir de la consulta con expertos y otras fuentes [22,25-34]. Los valores utilizados pueden verse en el apartado de resultados. Los parámetros no variados en el análisis determinístico presentaban menos incertidumbre tras compararlos con los hallados en la literatura.

Dadas las desventajas del análisis de sensibilidad determinístico, se realizó de forma complementaria un análisis de sensibilidad probabilístico en el que se evaluó la incertidumbre de los resultados del modelo cuando todos los parámetros se variaron al mismo tiempo. Se especificaron distintas funciones de distribución según el parámetro de que se tratara: distribución beta para las probabilidades y distribución gamma para los costes. Las distribuciones beta son adecuadas para representar parámetros que varían entre 0 y 1 como es el caso de probabilidades. Los valores de los parámetros utilizados en las funciones de distribución de las probabilidades, “número de casos” (r) y “población de referencia” (n), pueden consultarse en la tabla 1. Los parámetros de las funciones de costes tomaron de media el valor del

caso base y de desviación estándar $\pm 20\%$ de la media. Simulaciones de Monte Carlo de 10.000 iteraciones permitieron obtener el plano coste-efectividad probabilístico y las curvas de aceptabilidad.

IV. Resultados

IV.1. Resultados del caso base

Los resultados del caso base se presentan por cada 100 pacientes para una más fácil interpretación de los datos de efectividad (Tabla 15). Según estos resultados, la estrategia más efectiva y más costosa es la combinación de QF-PCR, cariotipo y aCGH. La estrategia menos costosa pero también la menos efectiva es la considerada habitual hasta ahora, es decir, la combinación de QF-PCR y cariotipo. aCGH es casi tan efectiva como QF-PCR+cariotipo+aCGH y más costosa que QF-PCR+cariotipo. La estrategia consistente en utilizar aCGH como prueba única o complementaria detectaría 7 pacientes con diagnóstico patológico cierto por cada 100 fetos mientras que la combinación de QF-PCR y cariotipo detectaría entre 4 y 5 pacientes.

Los resultados del modelo, en términos de capacidad diagnóstica, se corresponden con los hallados por Armengol et al. [13], validando el modelo. En una muestra de 906 individuos como la de Armengol et al. la segunda estrategia detectaría 56 casos con consecuencias fenotípicas, es decir, el 100% de los casos con diagnósticos positivos y ciertos (verdaderos positivos). La tercera estrategia detectaría 55 casos con consecuencias fenotípicas; aCGH únicamente dejaría de detectar un caso (un triploide XXX en Armengol et al.; esta alteración sí sería detectada mediante cariotipo y/o QF-PCR). La primera estrategia solo detectaría 42 casos.

La segunda estrategia es la más costosa de todas ellas puesto que además de realizarse cariotipo y QF-PCR también se realiza aCGH en toda la población sobre la que se obtiene cariotipo y QF-PCR no alterados, lo cual ocurre en un alto porcentaje de la población (96,5%). La estrategia 1 y 3 tienen costes similares siendo la estrategia 3 más cara que la primera.

La composición de los costes de las estrategias 1 y 3, sin embargo, sí es distinta. Mientras el cariotipo es intensivo en mano de obra, el aCGH es poco intensivo en mano de obra pero con un coste en fungible muy superior. El aCGH, aunque ha evolucionado rápidamente en los últimos años y los precios se han reducido, sigue siendo una tecnología costosa.

La ratio coste-efectividad incremental (RCEI) es el indicador de “rentabilidad” de optar por una alternativa u otra. La RCEI nos indica cuál es el coste adicional de cada diagnóstico extra conseguido con

cada estrategia diagnóstica en comparación con la estrategia habitual (cariotipo y QF-PCR). Esta ratio es fundamental en la evaluación económica puesto que normalmente la decisión no es directa, habitualmente las nuevas tecnologías son más efectivas pero también más costosas que las tradicionales, por lo que es necesario tomar una decisión con respecto a cuanto se está dispuesto a pagar por las mejoras tecnológicas. En el caso que nos ocupa la incorporación de aCGH, solo o en combinación con cariotipo y QF-PCR, aumenta los costes aunque también aumenta el número de diagnósticos. Si solo atendiéramos al criterio de efectividad la estrategia 2 debería ser la elegida porque es la que detecta todos los casos. Sin embargo su coste es superior al de la estrategia 3, que solo es ligeramente menos efectiva. Esta relación entre efectividad y costes se refleja en las RCEI. La ratio para la estrategia 3 frente a la estrategia habitual podría ser aceptable mientras que la ratio para la estrategia 3 frente a la 2 es muy elevada. La menor de las ratios nos indica que la opción coste-efectiva sería la estrategia 3 ya que un diagnóstico extra requiere solo 4.285 € en comparación con la estrategia diagnóstica habitual.

Tabla 15. Resultados del caso base (100 pacientes)			
	Coste (€ 2012)	Nº diagnósticos	Coste /diagnóstico
(1) QF-PCR + Cariotipo	17.236	4,53	3.809
(2) QF-PCR + Cariotipo + aCGH	43.715	7,05	6.201
(3) aCGH	27.629	6,95	3.975
	Coste incremental	Efectividad incremental	RCEI
(3 vs 1): aCGH vs QF-PCR + Cariotipo	10.393	2,43	4.285
(2 vs 3): QF-PCR + Cariotipo + aCGH vs aCGH	16.085	0,10	162.305
(2 vs 1): QF-PCR + Cariotipo + aCGH vs QF-PCR + Cariotipo	26.478	2,52	10.487

RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI = Δ Costes / Δ Efectividad)

IV.2. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Los resultados del análisis de sensibilidad determinístico se presentan en la tabla 16.

Hemos variado por separado la probabilidad de obtener un resultado alterado mediante aCGH y la probabilidad de que este resultado muestre evidencia de patogenicidad. Para la primera probabilidad, valores inferiores al obtenido por Armengol et al. [13] podrían hacer que la estrategia habitual fuera dominante, es decir, menos costosa y más efectiva. Por el contrario, cuando el coste por determinación de aCGH se disminuye hasta 150 €, la estrategia 3 basada solo en aCGH dominaría a la estrategia habitual, es decir, sería más efectiva y también menos costosa que la combinación de QF-PCR y cariotipo. Los resultados del modelo no varían sustancialmente con respecto al caso base cuando se modifican otros parámetros como por ejemplo la probabilidad de patogenicidad tras aCGH alterado ni cuando el coste por determinación se eleva hasta el precio que tendría la determinación con aCGH de oligonucleótidos.

Tabla 16. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro y valor del caso base	Valor para el análisis de sensibilidad	Fuente del valor	RCEI: aCGH frente a QF-PCR + Cariotipo (€ por diagnóstico)
Probabilidad de aCGH alterado 7,95%	2,84%	Lee 2012	aCGH dominada
	3,28%	Florentino 2011	
	4,32%	Wapner 2012	
	9,24%	Breman 2012	2.968
Probabilidad de evidencia de patogenicidad cuando aCGH alterado 76,39%	82,52%	Breman 2012	3.775
	94,44%	Lee 2012	3.021
	100%	Florentino 2011	2.745
Probabilidad de que aCGH en progenitores determine que la VOUS obtenida en aCGH en feto es heredada/no patológica 50%	66,67%	Breman 2012 + Lee 2012	4.789
Número de determinaciones por semana 16	8	Supuesto	4.208
	24	Supuesto	4.310
Coste de aCGH por determinación 266,30 € (BAC)	150 €	Supuesto	aCGH dominante
	200 €	Supuesto	1.449
	298,51 €	Coste de aCGH de oligonucleótidos por determinación. Véase tabla 6	4.715

IV.3. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

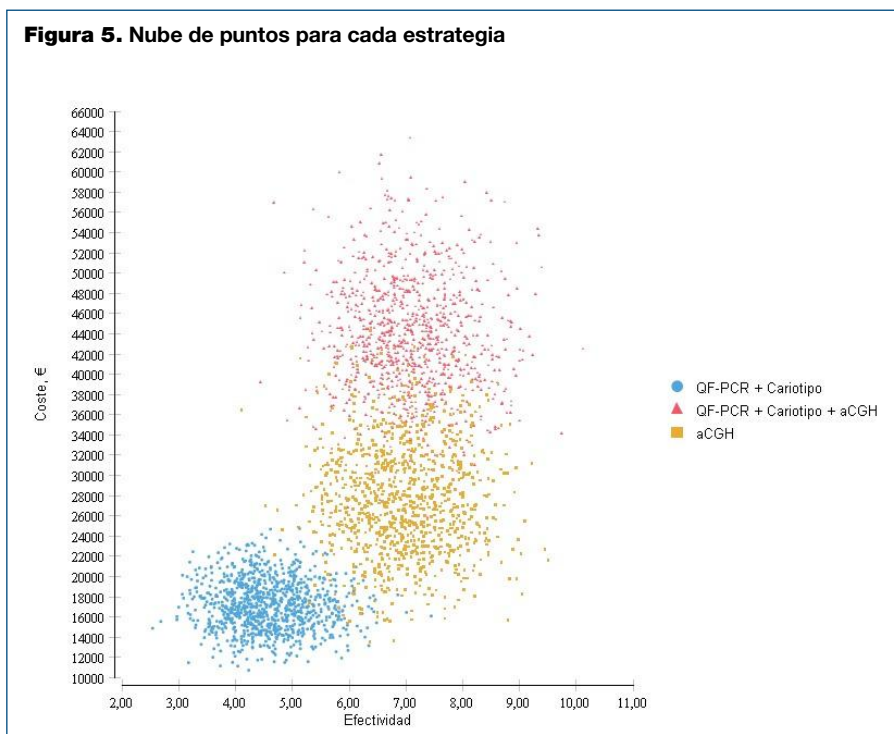
La tabla 17 muestra las medias y desviaciones estándar de las 10.000 iteraciones de Monte Carlo para las 3 estrategias diagnósticas. Como era de esperar los valores medios son similares a las estimaciones puntuales del caso base. La figura 5 representa las combinaciones de costes y diagnósticos de los 10.000 puntos para cada una de las estrategias analizadas. En ella se ve claramente que QF-PCR+Cariotipo+aCGH es la alternativa más costosa (nube de puntos superior) mientras que QF-PCR+Cariotipo es la alternativa menos efectiva (nube de puntos más a la izquierda). La alternativa consistente en solo la prueba de aCGH es más costosa que la estrategia 1 y casi tan efectiva como la estrategia 2.

Tabla 17. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico (100 pacientes)

	QF-PCR + Cariotipo		QF-PCR + Cariotipo + aCGH		aCGH	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Coste (€ 2012)	17.256	2.488	43.716	5.878	27.624	5.488
Diagnósticos ciertos	4,52	0,70	7,03	0,82	6,96	0,81

DE: Desviación estándar

Figura 5. Nube de puntos para cada estrategia



En las figuras 6 y 7 se representan los planos coste-efectividad de dos pares de estrategias alternativas. En la figura 6 los puntos se reparten en los dos cuadrantes superiores, indicando el mayor coste de la estrategia que combina las 3 pruebas en comparación con aCGH, a la vez que la incertidumbre sobre su efectividad. En la figura 7 la mayor parte de los puntos se encuentra en el cuadrante superior derecho indicando el mayor coste y la mayor efectividad de aCGH frente a la combinación de cariotipo y QF-PCR. Algunos de los puntos se reparten en los otros cuadrantes, indicando que variaciones en algunos de los parámetros podrían hacer que aCGH fuera menos costosa y más efectiva que la estrategia habitual (puntos en el cuadrante inferior derecho), o incluso menos efectiva y más costosa (puntos en el cuadrante superior izquierdo). Esto se corresponde con los hallazgos del análisis de sensibilidad determinístico.

Figura 6. Plano coste efectividad: QF-PCR + cariotipo + aCGH frente a aCGH

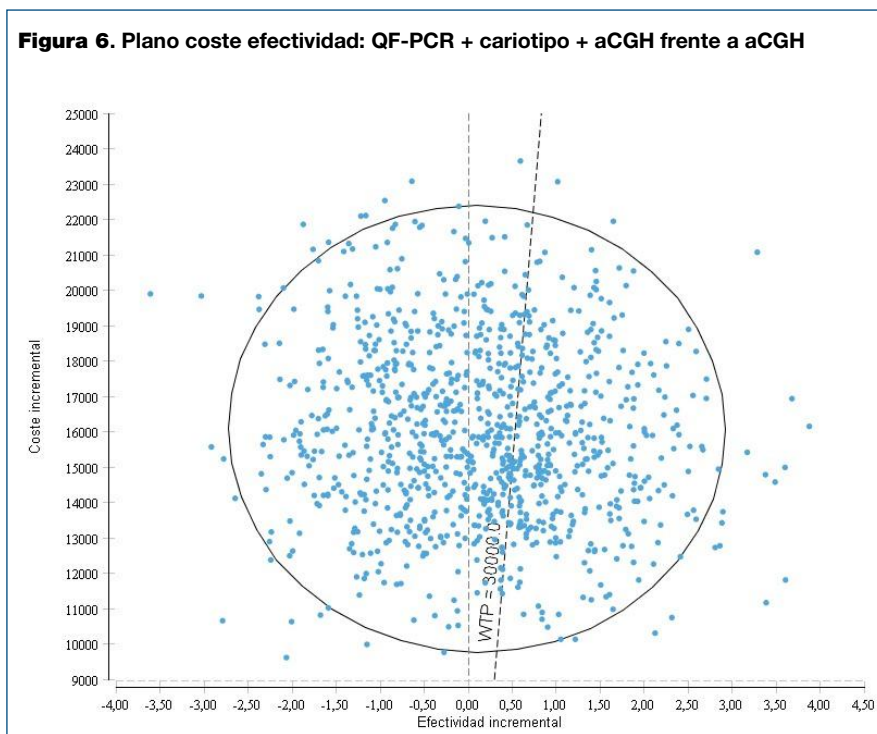
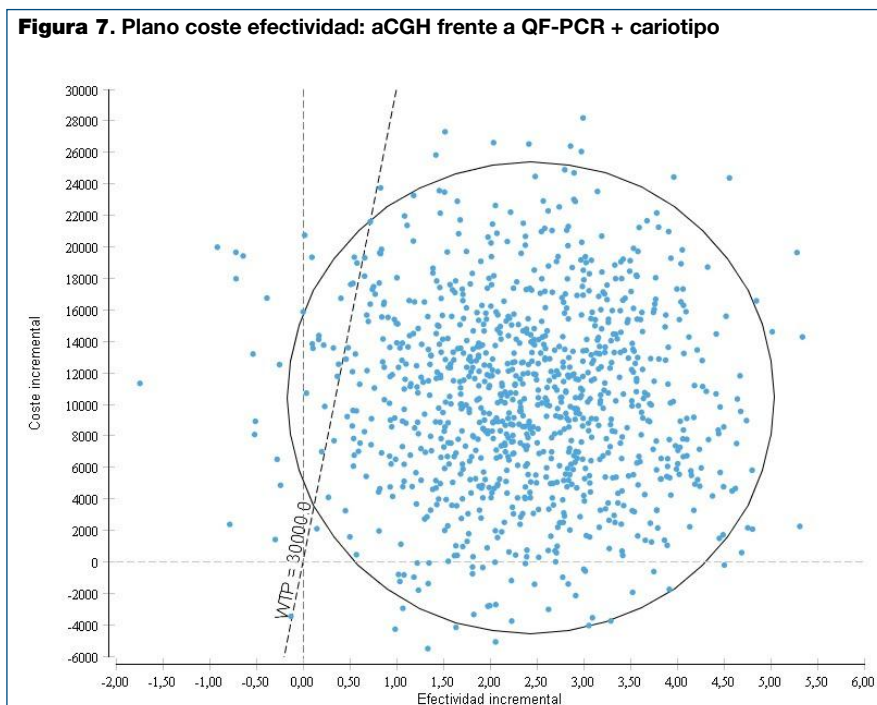
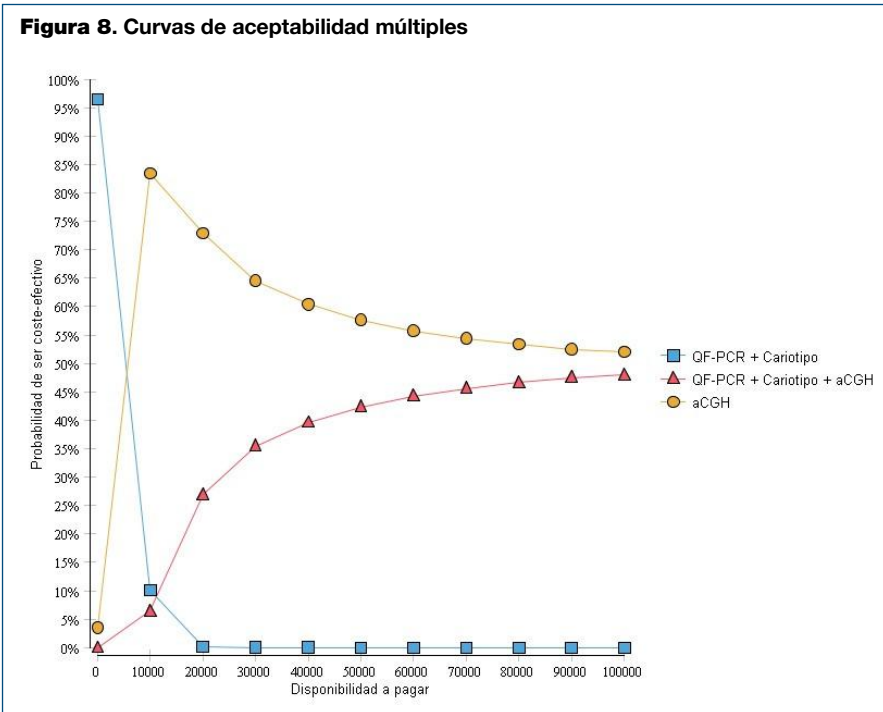


Figura 7. Plano coste efectividad: aCGH frente a QF-PCR + cariotipo



En la figura 8 se muestran las curvas de aceptabilidad de las 3 posibles estrategias. La curva de aceptabilidad representa la probabilidad de aceptar una tecnología como alternativa coste-efectiva para distintos umbrales de disponibilidad a pagar. Las gráficas muestran que para una disponibilidad a pagar inferior a 5000 € (aproximadamente) la opción con mayor probabilidad de ser considerada coste-efectiva es la estrategia habitual. Sin embargo, para disponibilidades a pagar algo superiores la estrategia más coste-efectiva es siempre el aCGH o estrategia 3.

En resumen, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico apoyan los resultados del caso base y del análisis determinístico. Desde la perspectiva del SNS, con los valores actuales, la inclusión de aCGH haría que la capacidad diagnóstica aumentara a la vez que aumentarían los costes. Los resultados parecen indicar que la estrategia basada en aCGH exclusivamente se podría considerar la más coste-efectiva, puesto que es casi tan sensible como la combinación de las 3 pruebas diagnósticas a un mayor coste que la estrategia habitual que podría ser aceptable. En el futuro, cuando el número de VOUS y los costes de aCGH disminuyan, el resultado del modelo favorecería sin incertidumbres la estrategia basada solo en aCGH frente a las demás.



V. Discusión

El objetivo de esta evaluación económica era valorar la eficiencia (coste-efectividad) desde la perspectiva del SNS, de diagnosticar distintas aberraciones genéticas en la fase prenatal mediante el uso de aCGH, en comparación con las estrategias diagnósticas más habituales. Para ello diseñamos un árbol de decisión en el que se compararon costes y resultados en el corto plazo de 3 estrategias de diagnóstico prenatal: 1) combinación de cariotipo citogenético y QF-PCR (estrategia habitual en el SNS), 2) cariotipo citogenético, QF-PCR y aCGH, 3) aCGH.

Según los resultados del análisis, la estrategia más efectiva y más costosa es la combinación de QF-PCR, cariotipo y aCGH. La estrategia menos costosa pero también la menos efectiva es la considerada habitual hasta ahora, es decir, la combinación de QF-PCR y cariotipo. aCGH es casi tan efectiva como QF-PCR+cariotipo+aCGH y solo algo más costosa que QF-PCR+cariotipo. Se obtuvo una RCEI de 2.631 € por caso diagnosticado para la estrategia basada exclusivamente en aCGH en comparación con la estrategia habitual.

El análisis de sensibilidad mostró algunos resultados de interés. Por ejemplo, la nueva tecnología, aCGH, podría llegar a dominar a la estrategia habitual si el coste por determinación mediante aCGH disminuyera. Esto nos indica que en el futuro cercano aCGH podría llegar a ser una alternativa altamente coste-efectiva debido a las mejoras tecnológicas y a la disminución de costes y precios dado el marco competitivo en el que se desenvuelven las tecnologías para el diagnóstico genético. Si bien las técnicas consolidadas tienen precios estables, para las nuevas tecnologías como los aCGH, se prevé una reducción de costes. No obstante, siempre debe tenerse presente que los aCGH tienen ciertas limitaciones al no detectar todo tipo de anomalía genética o requerir mayor cantidad de ADN que otras técnicas.

Para los resultados clínicos se utilizó como fuente principal el estudio realizado por Armengol et al. sobre 906 fetos [13]. En ese estudio se aplicaron las 3 pruebas diagnósticas incluidas en la evaluación económica. Los resultados encontraron que aCGH alterado se obtenía en un 7,95% de los casos (72/906) y que de estos 72 casos, un 76,39% presentaban evidencia de patogenicidad (excluyendo 17 VOUS) [13]. Estos resultados son similares a los encontrados en otros estudios recientes como los de Lee et al. [34], Breman et al. [33] o Fiorentino et al. [32], aunque este último no encontró ninguna VOUS.

En nuestro anterior estudio realizábamos un primer acercamiento a la evaluación económica [13] que ha progresado hasta convertirse en el presente informe. Hasta el momento pocas evaluaciones económicas sobre arrays han sido publicadas [12]. Sólo hemos podido identificar unas pocas evaluaciones económicas en niños o adultos con discapacidades intelectuales [17,18], y un estudio de coste-efectividad realizado en EE. UU. en el que se evaluaba aCGH para el diagnóstico prenatal en fetos con anomalías estructurales observadas en ecografía [35]. Mediante un árbol de decisión más sencillo que el presentado en este informe, comparaban las siguientes estrategias: solo cariotipo, solo aCGH, ambos, cariotipo seguido de aCGH si cariotipo es normal. Según sus resultados realizar las dos pruebas es la estrategia más cara y menos coste-efectiva. Mientras que aCGH solo o cuando cariotipo es normal son estrategias con resultados y costes similares aunque la segunda es más cara. Solo realizar cariotipo es menos costoso pero también identifica menos casos. Concluyeron que aCHG solo o cuando cariotipo es normal es coste-efectivo cuando hay anomalías fetales detectadas por ecografía [35].

Las limitaciones de este estudio son intrínsecas al hecho de que se trata de un modelo. Un modelo es una representación simplificada de la realidad y no es posible abordar todas las posibilidades. Este estudio se basa en un modelo en el que se han comparado estrategias diagnósticas concretas elegidas por criterios ya mencionados y a esas circunstancias deben circunscribirse e interpretarse los resultados. Es decir, en determinadas circunstancias podrían aplicarse estrategias diagnósticas distintas de las propuestas, puesto que al no haber sido evaluadas no podemos concluir sobre su coste-efectividad. Otras muchas estrategias hubieran podido ser evaluadas como por ejemplo cariotipo + aCGH en gestaciones de riesgo o QF-PCR + aCGH [36]. Otra alternativa podría ser utilizar arrays en una población más seleccionada que la vista en la tercera estrategia. Esto podría hacer que la estrategia fuera igual de efectiva y menos costosa. Sin embargo, esta estrategia no ha sido modelada por lo que queda para una investigación futura. Por simplicidad también hemos dejado de incluir el coste de algunas pruebas complementarias que serían necesarias para confirmar diagnósticos en determinados casos, por ejemplo, FISH para confirmar mosaicismos [5].

Por otra parte, los resultados están limitados por varios supuestos empleados en el modelo. Por ejemplo, hemos supuesto costes y rendimientos de un laboratorio de un hospital público medio de nuestro país, cuando en la realidad existen muy distintos tipos de laboratorio.

Sin embargo, no hemos incluido costes fijos o aquellos comunes a varias técnicas de laboratorio, ni hemos tenido en cuenta la posible existencia de descuentos aplicados por los distintos proveedores. El coste por determinación para cada una de las pruebas debería incluir otros costes para ser real. Esto requeriría de un análisis más profundo de la contabilidad analítica de un laboratorio. No obstante, para el propósito de esta evaluación económica era suficiente con identificar los costes que diferencian a las tecnologías [20]. También existen distintas tecnologías dentro de cada una de las 3 estudiadas aquí. En el caso de los aCGH existen dos plataformas, los aCGH de oligonucleótidos y los aCGH de BAC. A su vez, dentro de cada una de ellas los recursos necesarios, entre ellos los equipamientos, pueden variar de un laboratorio a otro.

En el caso base se han utilizado valores obtenidos con el uso de una plataforma concreta, aCGH de BAC la cual es hoy en día la menos utilizada en la práctica, lo cual podría ser una limitación que, sin embargo, ha sido abordada en el análisis de sensibilidad al variar parámetros utilizando valores de estudios en los que se utilizaban aCGH de oligonucleótidos. Las principales desventajas del aCGH de BAC frente a aCGH de oligonucleótidos son que no es la tecnología de aCGH más utilizada entre la comunidad médica y genómica y que su coste de producción no es extrapolable a la generalidad. El cambio tecnológico y organizacional son factores a tener en cuenta ya que los resultados del modelo son válidos para la realidad que representa. Con la implementación del cribado combinado de primer trimestre se han igualado en número las amniocentesis y las biopsias coriales [información personal], lo cual cambiaría el tiempo de espera en la obtención del resultado que pasaría de tres semanas en el caso de la amniocentesis a 3 días en el caso de la biopsia corial por lo que podría afectar a los costes de varias de las estrategias evaluadas ya que en el estudio de Armengol et al. la mayoría de las muestras fetales provenían de líquido amniótico.

Con el fin de minimizar el riesgo de asumir los supuestos, en el análisis de sensibilidad se han variado tanto los costes como las capacidades diagnósticas, pensando en la existencia de distintos tipos de laboratorios y de tecnologías. Así, en el análisis de sensibilidad se definen rangos de variabilidad para los parámetros más importantes de modo que se abarcan las efectividades y costes de los dos tipos de plataformas de aCGH. Esto permite decir que comparamos aCGH frente a otras tecnologías en lugar de aCGH de BAC frente a otras tecnologías.

Tampoco se ha tenido en cuenta el posible aprovechamiento de economías de escala. Si se decidiera extender el uso de aCGH como estrategia diagnóstica en nuestro SNS, sería necesario realizar un estudio previo sobre la distribución de los casos en el territorio nacional para posteriormente establecer el número necesario de laboratorios y su distribución territorial, entre otros aspectos. En paralelo sería conveniente realizar un análisis de impacto presupuestario puesto que, aunque las nuevas tecnologías son más costosas, la introducción del cribado combinado del primer trimestre ha hecho disminuir el número de pruebas invasivas de diagnóstico prenatal, con lo que el gasto global en estas pruebas diagnósticas puede haber disminuido en los últimos años [37].

Por último, una limitación del modelo es el corto plazo y la medida de resultado utilizada. Asumimos que un diagnóstico genético positivo conlleva la existencia de consecuencias fenotípicas cuando en realidad el fenotipo final no es conocido. Para esto sería necesario contar con estudios en los que se evalúen pacientes a término pero esto no siempre ocurre. La falta de pruebas científicas limita la capacidad para realizar asunciones libres de incertidumbre en los modelos por lo que a veces se opta por aceptar ciertas limitaciones antes que añadir al modelo más incertidumbre.

El uso como medida de resultado del coste por diagnóstico cierto hace que sea difícil comparar con otros estudios y establecer un criterio de decisión. Puesto que las nuevas tecnologías ofrecen mayor número de diagnósticos a costa de un mayor coste, la pregunta es cuántos euros por diagnóstico añadido estamos dispuestos a pagar, es decir, qué RCEI estamos dispuestos a considerar que determina el coste-efectividad de una tecnología. Si la medida de resultado fuera los años de vida ajustados por calidad podríamos al menos comparar con otras tecnologías ya financiadas. Sin embargo, como ya comentábamos en la introducción, en el caso que nos ocupa existen dificultades para medir la calidad de vida o las preferencias en general de personas afectadas por anomalías genéticas y por sus familiares. La rapidez con la que se producen los cambios tecnológicos hará necesario que se realicen nuevas evaluaciones económicas. En particular será de interés realizar en el futuro el análisis coste-efectividad de las tecnologías aquí utilizadas pero aplicadas no en muestra fetal, la cual debe recogerse mediante técnicas invasivas, sino sobre muestra de sangre materna [38]. Este cambio tecnológico será importante y tendrá efectos tanto en los costes como en los beneficios y riesgos.

Las nuevas recomendaciones de la American College of Obstetricians and Gynecologists de Estados Unidos ya no consideran los aCGH como una técnica complementaria sino que recomiendan que pueda ser utilizado tanto cariotipo como análisis por microarrays en pacientes con feto estructuralmente normal que vayan a ser sometidas a una prueba invasiva de diagnóstico prenatal [39]. Por el contrario, actualmente en Europa, la técnica de aCGH no se emplea de forma sistemática en diagnóstico prenatal pero poco a poco van surgiendo iniciativas en determinadas regiones [40,41]. En Holanda por ejemplo, la técnica de aCGH se realiza en gestaciones con marcadores ecográficos tras excluir las aneuploidías más frecuentes mediante QF-PCR [21]. En Italia se recomienda aCGH como segunda línea tras cariotipo en determinados tipos de embarazos con anomalías fetales observadas mediante ecografía o aquellos con reordenamientos cromosómicos [42]. Kan et al. recomiendan aCGH como primera línea tras descartar triploidías y aneuploidías comunes mediante QF-PCR [43]. Existe algún estudio con gran tamaño muestral que incluso apoya su uso como primera línea en embarazos de bajo riesgo [44].

Al recomendar los aCGH debemos tener en cuenta no solo criterios de efectividad, criterios de coste-efectividad como el informado en este estudio, o criterios éticos, sino también las limitaciones ya conocidas de esta tecnología, de ahí en parte las variaciones en las recomendaciones observadas en la literatura. Por ejemplo, es sabido que el aCGH suple la QF-PCR, pero no suple en todos los casos al cariotipo. En casos de reordenamientos podemos encontrarnos una QF-PCR y aCGH normales con cariotipo alterado (estos casos se deben tener en cuenta aunque en general sean de poco riesgo de malformaciones). Resumidamente algunas de las limitaciones de los aCGH son: incapacidad para detectar diferentes poblaciones clonales en casos de mosaicismo, no detecta reordenamientos equilibrados ni poliploidías, exige disponer de mayor cantidad de ADN que otras técnicas, existe dificultad en la interpretación de los resultados de aCGH en casos sin marcadores ecográficos, el elevado coste de la técnica de aCGH cuando además en muchos casos es necesario estudiar a los progenitores, etc. [16,21].

VI. Conclusiones

Teniendo en cuenta el modelo definido, con sus limitaciones y asunciones, se llega a las siguientes conclusiones:

- La estrategia diagnóstica prenatal habitual consiste en la combinación de QF-PCR y cariotipo. En comparación con posibles estrategias diagnósticas alternativas, como la combinación de QF-PCR, cariotipo y aCGH o la estrategia consistente en utilizar solo aCGH, la estrategia habitual es la menos costosa pero también la que deja de diagnosticar un mayor número de alteraciones cromosómicas relevantes.
- La estrategia diagnóstica que detecta más alteraciones clínicamente relevantes o patológicas es aquella que combina QF-PCR, cariotipo y aCGH. Esta estrategia también es mucho más cara que la habitual.
- La estrategia consistente en utilizar únicamente la prueba de aCGH para el diagnóstico prenatal tiene casi la misma capacidad diagnóstica que la combinación de QF-PCR, cariotipo y aCGH, y es menos costosa.
- La estrategia consistente en utilizar únicamente la prueba de aCGH para el diagnóstico prenatal tiene mayor capacidad diagnóstica y es más costosa que la combinación de QF-PCR y cariotipo.
- La estrategia consistente en utilizar únicamente la prueba de aCGH para el diagnóstico prenatal podría considerarse una alternativa coste-efectiva desde la perspectiva del SNS en España.
- La estrategia de aCGH podría ser en el futuro aún más coste-efectiva pudiendo llegar a ser ahorradora si disminuye su coste y el número de diagnósticos inciertos.
- Sería deseable estudiar el coste-efectividad de una estrategia diagnóstica en la que se combinaran QF-PCR, cariotipo y aCGH, pero solo empleando aCGH en sujetos seleccionados por presentar un mayor riesgo, y teniendo en cuenta las limitaciones del aCGH.

VII. Recomendaciones

- La estrategia consistente en utilizar únicamente la prueba de aCGH para el diagnóstico prenatal podría recomendarse como una alternativa a la estrategia diagnóstica habitual (combinación de QF-PCR y cariotipo), aunque teniendo en cuenta las limitaciones de la prueba de aCGH. Esto depende de la disposición a pagar por caso diagnosticado.
- Se recomienda el estudio del coste-efectividad de una estrategia diagnóstica en la que se combinaran QF-PCR, cariotipo y aCGH, pero solo empleando aCGH en sujetos seleccionados por presentar un mayor riesgo.

Contribución de los autores

- *Lidia García Pérez*. Economista de la Salud. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Red de Investigación en Servicios de Salud y Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Diseño, búsqueda de literatura y de parámetros, implementación, interpretación de resultados del modelo y redacción.
- *Lluís Armengol i Dulcet*. Bioquímico con experiencia investigadora en genética médica. Director Científico de Quantitative Genomic Medicine Laboratories, S.L., Barcelona – Asesoramiento en el diseño, búsqueda de literatura y de parámetros, interpretación de resultados y redacción.
- *Alberto Plaja Rustein*. Genetista. Responsable de Laboratorio de Citogenética Molecular, Hospital Universitario de Vall d’Hebron. Institut de Recerca (VHIR), Universidad Autónoma de Barcelona - Asesoramiento en el diseño, búsqueda de literatura y de parámetros, interpretación de resultados y redacción.
- *Eduardo Salido Ruiz*. Genetista. Departamento de Patología, Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) - Asesoramiento en el diseño, búsqueda de literatura y de parámetros, interpretación de resultados y redacción.
- *Luis Pérez Jurado*. Genetista. Unidad de Investigación en Genética. Universidad Pompeu Fabra, Barcelona - Asesoramiento en el diseño, búsqueda de literatura y de parámetros, interpretación de resultados y redacción.
- *Leticia Rodríguez Rodríguez*. Economista de la Salud. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN) – Diseño y búsqueda de parámetros.

- *Laura Vallejo Torres*. Economista de la Salud. Departamento de Economía Aplicada y Métodos Cuantitativos, Universidad de la Laguna. Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Red de Investigación en Servicios de Salud y Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Diseño y validación del modelo.

Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

- *Ana Bustamante Aragonés*. Servicio de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. CIBERER.
- *Anna Soler Casas*. Hospital Clínic de Barcelona.
- *Aurora Sánchez*. Médico genetista, citogenetista y responsable de consejo genético en el Hospital Clínic de Barcelona.
- *Carmen Ayuso García*. Directora científica del Servicio de Genética del Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. CIBERER.
- *Carmen Ramos*. Servicio de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. CIBERER.
- *Daniel Callejo Velasco*. Economista de la Salud.
- *Domingo González Lamuño*. Profesor Titular de Pediatría. Médico Adjunto de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria.

- *Eva Bermejo Sánchez*. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Madrid. Responsable de la Sección de Epidemiología de las Anomalías Congénitas y Coordinadora del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas.
- *Juan Cruz Cigudosa*. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Instituto de Salud Carlos III. NIMGENETICS.
- *Marta Rodríguez de Alba*. Servicio de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. CIBERER.
- *Montserrat Milà*. Genetista y responsable del Laboratorio de Genética Molecular. Hospital Clínic de Barcelona.
- *Víctor Volpini Bertrán*. Laboratori de Neuropaties Perifèriques - Centre de Diagnòstic Genètic-Molecular (IDIBELL). Hospital Universitari de Bellvitge.

Declaración de intereses

Lluís Armengol y Luis Pérez Jurado son director científico y asesor científico de qGenomics, respectivamente. qGenomics es una empresa privada proveedora de servicios de genómica a la comunidad científica y médica.

El resto de autores del presente informe declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Referencias

1. Mademont-Soler I, Morales C, Clusellas N, Soler A, Sánchez A; Group of Cytogenetics from Hospital Clínic de Barcelona. Prenatal cytogenetic diagnosis in Spain: analysis and evaluation of the results obtained from amniotic fluid samples during the last decade. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Aug;157(2):156-60.
2. Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Informe de vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España sobre los datos registrados por el ECEMC en el período 1980-2011. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI* (n.º 2): 73-110 (2012)
3. Instituto Nacional de Estadística. www.ine.es
4. Mann K, Ogilvie CM. QF-PCR: application, overview and review of the literature. *Prenat Diagn.* 2012 Apr;32(4):309–14.
5. European Cytogeneticists Association Permanent Working Group for Cytogenetics and Society. E.C.A. Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance. A common European framework for quality assessment for constitutional and acquired cytogenetic investigations. Guidelines Version 1.1.
6. Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science.* 1992;258:818-21.
7. Edelmann L, Hirschhorn K. Clinical utility of array CGH for the detection of chromosomal imbalances associated with mental retardation and multiple congenital anomalies. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Jan;1151:157-66.
8. Zahir F, Friedman JM. The impact of array genomic hybridization on mental retardation research: A review of current technologies and their clinical utility. *Clin Genet.* 2007;72:271-87.
9. Subramonia-Iyer S, Sanderson S, Sagoo G, Higgins J, Burton H, Zimmern R, Kroese M, Brice P, Shaw-Smith C. Array-based comparative genomic hybridization for investigating

chromosomal abnormalities in patients with learning disability: Systematic review meta-analysis of diagnostic and false-positive yields. *Genet Med.* 2007;9:74-9.

10. Sagoo GS, Butterworth AS, Sanderson S, Shaw-Smith C, Higgins JP, Burton H. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. *Genet Med.* 2009;1(3):139-46.
11. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010; 14;86(5):749-64.
12. Instituto Roche. Consenso para la Implementación de los Arrays [CGH y SNP-arrays] en la Genética Clínica. Madrid: Drug Farma; 2012.
13. Armengol L, Nevado J, Serra-Juhé C, Plaja A, Mediano C, García-Santiago FA, García-Aragonés M, Villa O, Mansilla E, Preciado C, Fernández L, Mori MA, García-Pérez L, Lapunzina PD, Pérez-Jurado LA. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. *Hum Genet.* 2012 Mar;131(3):513-23.
14. Mori MA, Mansilla E, García-Santiago F, Vallespín E, Palomares M, Martín R, Rodríguez R, Martínez-Payo C, Gil-Fournier B, Ramiro S, Lapunzina P, Nevado J. Diagnóstico prenatal y array-hibridación genómica comparada (CGH) (I). *Gestaciones de elevado riesgo. Diagnóstico Prenatal.* 2012;23(2):34-48.
15. Evangelidou P, Alexandrou A, Moutafi M, Ioannides M, Antoniou P, Koumbaris G, Kallikas I, Velissariou V, Sismani C, Patsalis PC. Implementation of high resolution whole genome array CGH in the prenatal clinical setting: advantages, challenges, and review of the literature. *Biomed Res Int.* 2013;2013:346762.
16. South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM; Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genet Med.* 2013 Nov;15(11):901-9.

17. Wordsworth S et al. Diagnosing idiopathic learning disability: a cost-effectiveness analysis of microarray technology in the National Health Service of the United Kingdom. *Genomic Med.* 2007;1:35-45.
18. Regier DA et al. Value for money? Array genomic hybridization for diagnostic testing for genetic causes of intellectual disability. *The American Journal of Human Genetics.* 2010;86:765-72
19. Vermeesch JR, Fiegler H, de Leeuw N, et al. Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. *European Journal of Human Genetics.* 2007;15(11):1105-14.
20. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria.* Madrid: Ediciones Díaz de Santos (2ª edición); 2001.
21. Vetro A, Bouman K, Hastings R, McMullan DJ, Vermeesch JR, Miller K, et al. The introduction of arrays in prenatal diagnosis: a special challenge. *Human Mutation.* 2012 Jun;33(6):923-9.
22. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *The N Engl J Med.* 2012;367(23):2175-84.
23. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta anual de estructura salarial. Serie 2008-2011 [base de datos en Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2011- [Acceso: 3 de julio de 2013]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t22/p133/cno11/serie/&file=pcaxis>
24. Convenio Colectivo de Establecimientos Sanitarios de Hospitalización, Asistencia, Consulta y Laboratorios de Análisis Clínicos de Cataluña, 2012-2013. Resolución EMO/2790/2012, de 3 de diciembre. DOGC, nº 6277, (19-12-2012). [Acceso 04 de julio de 2013]. Disponible en: <http://www.aces.es/repositori/documents/convenis/ca/Conveni%20Col.lectiu%202012-2013.pdf>
25. Badenas C, Rodríguez-Revenga L, Morales C, Mediano C, Plaja A, Pérez-Iribarne MM, et al. Assessment of QF-PCR as the first approach in prenatal diagnosis. *J Mol Diagn.* 2010 Nov;12(6):828-34.

26. Hills A, Donaghue C, Waters J, Waters K, Sullivan C, Kulkarni A, et al. QF-PCR as a stand-alone test for prenatal samples: the first 2 years' experience in the London region. *Prenat Diagn.* 2010;30:509–17.
27. Hillman SC, Pretlove S, Coomarasamy A, McMullan DJ, Davison E V, Maher ER, et al. Additional information from array comparative genomic hybridization technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jan;37(1):6–14.
28. Hillman SC, McMullan DJ, Williams D, Maher ER, Kilby MD. Microarray comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Oct;40(4):385–91.
29. Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, Togneri FS, James N, Maher EJ, Meller CH, Williams D, Wapner RJ, Maher ER, Kilby MD. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jun;41(6):610-20.
30. Shaffer LG, Rosenfeld J a, Dabell MP, Coppinger J, Bandholz AM, Ellison JW, et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn.* 2012 Oct;32(10):986–95.
31. Shaffer LG, Dabell MP, Fisher AJ, Coppinger J, Bandholz AM, Ellison JW, et al. Experience with microarray-based comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis in over 5000 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2012 Oct;32(10):976–85.
32. Fiorentino F, Caiazzo F, Napolitano S, Spizzichino L, Bono S, Sessa M, et al. Introducing array comparative genomic hybridization into routine prenatal diagnosis practice: a prospective study on over 1000 consecutive clinical cases. *Prenat Diagn.* 2011; 31:1270–82.
33. Breman A, Pursley AN, Hixson P, Bi W, Ward P, Bacino C a, et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in a diagnostic laboratory; experience with >1000 cases and review of the literature. *Prenat Diagn.* 2012 Apr;32(4):351–61.

34. Lee C-N, Lin S-Y, Lin C-H, Shih J-C, Lin T-H, Su Y-N. Clinical utility of array comparative genomic hybridisation for prenatal diagnosis: a cohort study of 3171 pregnancies. *BJOG*. 2012 Apr;119(5):614–25.
35. Harper LM, Sutton AL, Longman RE, Odibo AO. An economic analysis of prenatal cytogenetic technologies for sonographically detected fetal anomalies. *Am J Med Genet A*. 2014 May;164(5):1192-7.
36. Scott F, Murphy K, Carey L, Greville W, Mansfield N, Barahona P, Robertson R, McLennan A. Prenatal diagnosis using combined quantitative fluorescent polymerase chain reaction and array comparative genomic hybridization analysis as a first-line test: results from over 1000 consecutive cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 May;41(5):500-7.
37. Gómez Manrique A, Abarca Martínez LJ, Ávila Padilla S, Villalón Villarroel MC, García Sagredo JM, Repollés Escarda M. Cribado combinado para la detección de trisomía 21 en el primer trimestre de la gestación. Impacto sobre la tasa de procedimientos invasivos de diagnóstico prenatal tras 5 años de implementación. *Prog Obstet Ginecol*. 2012; 55(4):173–80.
38. Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Aug;26(12):1180-5.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol*. 2013 Dec;122(6):1374-7.
40. Rooryck C, Toutain J, Cailley D, Bouron J, Horovitz J, Lacombe D, Arveiler B, Saura R. Prenatal diagnosis using array-CGH: a French experience. *Eur J Med Genet*. 2013 Jul;56(7):341-5.
41. Vanakker O, Vilain C, Janssens K, Van der Aa N, Smits G, Bandelier C, Blaumeiser B, Bulk S, Caberg JH, De Leener A, De Rademaeker M, de Ravel T, Desir J, Destree A, Dheedene A, Gaillez S, Grisart B, Hellin AC, Janssens S, Keymolen K, Menten B, Pichon B, Ravoet M, Revencu N, Rombout S, Staessens C, Van Den Bogaert A, Van Den Bogaert K, Vermeesch JR, Kooy F, Sznajder Y, Devriendt K. Implementation of genomic arrays in

prenatal diagnosis: The Belgian approach to meet the challenges. *Eur J Med Genet.* 2014 Mar;57(4):151-6.

42. Novelli A, Grati FR, Ballarati L, Bernardini L, Bizzoco D, Camurri L, Casalone R, Cardarelli L, Cavalli P, Ciccone R, Clementi M, Dalprà L, Gentile M, Gelli G, Grammatico P, Malacarne M, Nardone AM, Pecile V, Simoni G, Zuffardi O, Giardino D. Microarray application in prenatal diagnosis: a position statement from the cytogenetics working group of the Italian Society of Human Genetics (SIGU), November 2011. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Apr;39(4):384-8.
43. Kan AS, Lau ET, Tang WF, Chan SS, Ding SC, Chan KY, Lee CP, Hui PW, Chung BH, Leung KY, Ma T, Leung WC, Tang MH. Whole-Genome Array CGH Evaluation for Replacing Prenatal Karyotyping in Hong Kong. *PLoS One.* 2014 Feb 5;9(2):e87988.
44. Fiorentino F, Napoletano S, Caiazzo F, Sessa M, Bono S, Spizzichino L, Gordon A, Nuccitelli A, Rizzo G, Baldi M. Chromosomal microarray analysis as a first-line test in pregnancies with a priori low risk for the detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Eur J Hum Genet.* 2013 Jul;21(7):725-30.

Anexos

Anexo 1. Características del estudio de Armengol et al., 2012

Cita completa:

Armengol L, Nevado J, Serra-Juhé C, Plaja A, Mediano C, García-Santiago FA, García-Aragónés M, Villa O, Mansilla E, Preciado C, Fernández L, Mori MA, García-Pérez L, Lapunzina PD, Pérez-Jurado LA. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. *Hum Genet.* 2012 Mar;131(3):513-23.

Diseño del estudio:

Estudio multicéntrico comparativo de pruebas diagnósticas

Objetivo del estudio:

Evaluar la utilidad clínica (probabilidad de que una prueba lleve a un resultado de salud mejorado) de métodos de detección de aberraciones cromosómicas en el diagnóstico prenatal invasivo.

Pruebas diagnósticas comparadas:

Cariotipo, QF-PCR, aCGH (de BAC) y MLPA.

Criterios de inclusión de sujetos:

Mujeres embarazadas derivadas a los departamentos de obstetricia del Hospital Universitario La Paz y al Hospital Universitari Vall d'Hebron entre febrero de 2009 y marzo de 2010 para procedimiento invasivo de diagnóstico prenatal.

Sujetos estudiados:

900 mujeres y 906 muestras fetales (6 embarazos correspondían a gemelos). Las principales indicaciones para la prueba fueron presencia de anomalías ecográficas o prueba bioquímica (*triple screening*) con valores de riesgo, existencia de antecedentes familiares con algún tipo de alteración genética, edad materna avanzada (<37 años) y otras condiciones excepcionales como embarazo de gemelos de alto riesgo. El 18% fueron muestras de vello coriónico, el 80% de las muestras fue obtenido por amniocentesis y el 2% por funiculocentesis.

Resultados:

Se encontraron 100 aberraciones cromosómicas en 95 muestras diferentes. La especificidad para cada una de las pruebas fue muy alta, por encima del 99% para cariotipo, QF-PCR y aCGH. La sensibilidad del aCGH (98,2%) fue significativamente superior a la sensibilidad del resto de pruebas.

Resultados del estudio de Armengol et al. (2012)						
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión diagnóstica	Coficiente de Youden
QF-PCR	60,71 (46,75–73,50)	99,80 (98,88–99,99)	97,14 (85,08–99,93)	95,74 (93,62–97,31)	95,83 (93,80–97,34)	60,51 (45,63–73,50)
Microarrays	98,21 (90,45–99,95)	99,75 (99,12–99,97)	96,49 (87,89–99,57)	99,88 (99,32–100,00)	99,66 (99,00–99,93)	97,97 (89,56–99,93)
Cariotipo	76,36 (62,98–86,77)	99,86 (99,25–99,99)	97,67 (87,71–99,94)	98,27 (97,05–99,07)	98,23 (97,06–99,03)	76,23 (62,23–86,77)

Nota: Las cifras indican % e intervalo de confianza entre paréntesis; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo

