



Universidad
Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TEST FETAL NO INVASIVO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA:
ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL CLÍNICO
UNIVERSITARIO LOZANO BLESA.

NONINVASIVE PRENATAL TESTING IN CLINICAL PRACTICE:
DESCRIPTIVE ANALYSIS OF OUR EXPERIENCE AT UNIVERSITY HOSPITAL CLINIC
LOZANO BLESA.

Autora

Natalia Murillo Moreno

Director

Dr. Rafael González de Agüero

Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza
2018

Agradezco y dedico este trabajo a mi Madre y a mi Padre por su apoyo diario, su paciencia y su amor a lo largo de estos 6 años de carrera y toda mi vida. Gracias por todos los sacrificios y esfuerzos que han hecho para hacer este sueño una realidad.

A mi Hermana por su ejemplo y amistad. A Jano por su ayuda inmensurable, su luz diaria y su amor.

A todas las profesoras y profesores que han hecho parte de mi formación desde mi más temprana infancia hasta la universidad, mil gracias. En especial al tutor de este trabajo Dr. Rafael González por su confianza y apoyo en la realización del mismo.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN | 5 |
| 2. ABSTRACT | 6 |
| 3. INTRODUCCIÓN | 7 |
| 3.1 Generalidades | 7 |
| 3.2 Test Fetal No Invasivo (TFNI) | 9 |
| 3.2.1 Generalidades | 9 |
| 3.2.2 Validez de la prueba: sensibilidad, especificidad, tasa de detección y tasa de falsos positivos | 9 |
| 3.2.3 Evaluación económica | 10 |
| 3.2.4 Criterios de realización del TFNI | 10 |
| 3.2.5 Resultados del TFNI | 11 |
| 4. HIPOTESIS | 13 |
| 5. OBJETIVOS | 13 |
| 6. MATERIAL Y METODOS | 14 |
| 6.1 Diseño del estudio | 14 |
| 6.2 Muestra y variables estudiadas | 14 |
| 6.2.1 Variables demográficas | 14 |
| 6.2.2 Variables clínicas (obstétrico fetales) y analíticas | 14 |
| 6.3 Análisis estadístico | 15 |
| 6.4 Consideraciones éticas | 16 |
| 7. RESULTADOS | 17 |
| 7.1 Descripción de la muestra general | 17 |
| 7.1.1 Edad materna | 17 |
| 7.1.2 Nacionalidad | 18 |
| 7.1.3 Procedencia | 20 |
| 7.2 Análisis descriptivo | 21 |
| 7.2.1 Resultados de la indicación primaria | 21 |
| 7.2.2 Proporción de nacidos en el hospital clínico universitario a los que se les realiza el TFNI | 27 |
| 7.3 Resultados del análisis estadístico | 28 |
| 7.3.1 Variables analíticas | 28 |
| 7.3.1.1 Chi Cuadrado diferencias entre las indicaciones | 28 |
| 7.3.1.2 Chi cuadrado diferencias en el resultado | 29 |
| 7.3.2 Variables cuantitativas: T Student muestras independientes | 30 |
| 7.3.3 Comparación entre variables | 31 |
| 7.3.3.1 T- Student datos apareados | 31 |
| 7.3.3.2 U de Mann-Whitney | 33 |
| 8. DISCUSIÓN | 34 |
| 9. CONCLUSIONES | 39 |
| 10. BIBLIOGRAFIA | 40 |
| 11. ANEXOS | 43 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1: Análisis descriptivo de la edad y su distribución en toda la muestra..... | 17 |
| Tabla 2: Frecuencias y porcentajes de las distintas nacionalidades de la muestra..... | 19 |
| Tabla : Frecuencia y porcentajes de las pacientes a las que se les realiza el TFNI en función del centro de procedencia..... | 20 |
| Tabla 4: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria CCPT > 1/300..... | 21 |
| Tabla 5: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria CCPT > 1/300 - 1/1000..... | 21 |
| Tabla 6: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria CC2T > 1/300..... | 22 |
| Tabla 7: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria CC2T > 1/300 - 1/3000..... | 22 |
| Tabla 8 : Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria integrado bioquímico > 1/1000..... | 22 |
| Tabla 9: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria sonograma > 1/1000..... | 22 |
| Tabla 10: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria Antecedente T21..... | 23 |
| Tabla 11: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria Antecedente T18..... | 23 |
| Tabla 12: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria Antecedente T13..... | 23 |
| Tabla 13: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria +38 C2T TRIPLE..... | 23 |
| Tabla 14. Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria +40 C2T CUADRUPLE..... | 24 |
| Tabla 15: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria +35 sin cribados..... | 24 |
| Tabla 16: Frecuencias y porcentajes de la edad materna correspondiente al +35 sin cribados..... | 24 |
| Tabla 17: Frecuencias y porcentajes de la edad fetal expresada en semanas, correspondiente al grupo de indicación primaria +35 sin cribados..... | 25 |
| Tabla 18: Frecuencias y porcentajes de las distintas nacionalidades de las pacientes que conforman el grupo de +35 sin cribados..... | 25 |
| Tabla 19: Tabla cruzada de resultado del TFNI pacientes fuera de protocolo. 2 han salido alto riesgo para T21 y 1 alto riesgo para T13..... | 26 |
| Tabla 20: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria FUERA DE PROTOCOLO..... | 26 |
| Tabla 21: distribución de las indiicaciones del TFNI y proporción con los nacidos totales en el periodo de tiempo a estudio..... | 28 |
| Tabla 22: pruebas de chi cuadrado para establecer si existen diferencias significativa en la indicacion primaria..... | 28 |
| Tabla 23: Pruebas de Chi-cuadrado para establecer si existen diferencias significativas o no entre los resultados del TFNI en las mujeres del grupo españolas o extranjeras..... | 29 |
| Tabla 24: pruebas T Student para establecer si existen diferencias signficativas en función de la edad en las mujeres de grupo españolas o extranjeras..... | 30 |
| Tabla 25: Diferencias en el analisis descriptivo de las muestras emparejadas..... | 31 |
| Tabla 26: analisis descriptivo de las variables CCPT21 y la reevaluación..... | 32 |
| Tabla 27: Pruebas no parametricas de la variable ordinal resultado TFNI..... | 33 |
| Tabla 28: Rangos en función de la edad materna en dos grupos < 34 o > 35 años..... | 33 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|-----------|
| <i>Figura 1: Diagrama resumen de procedimientos de cribado de aneuploidias fetales en función de la edad gestacional en la que se realice la primera consulta además de la actuación en función de la cifra de riesgo y el tipo de cribado en Aragón.</i> | <i>12</i> |
| <i>Figura 2: Histograma en función de la edad materna al momento del parto organizado en función de sus frecuencias.</i> | <i>17</i> |
| <i>Figura 3: Gráfico circular con los porcentajes de las nacionalidades representadas en la muestra.</i> | <i>18</i> |
| <i>Figura 4: Porcentaje de nacionalidades extranjeras (distintas a la española) presentes en la muestra.</i> | <i>18</i> |
| <i>Figura 5: Gráfico circular con porcentajes en función de la procedencia.</i> | <i>20</i> |
| <i>Figura 6: Gráfico de barras agrupado con los resultados de la realización del TFNI fuera de protocolo según cada una de las indicaciones primarias.</i> | <i>27</i> |
| <i>Figura 7: Gráfico de barras agrupadas que expresan el total de españolas o extranjeras a las que se les realiza el TFNI en función de la indicación primaria.</i> | <i>29</i> |
| <i>Figura 8: Gráfico de barras agrupadas en función del resultado del TFNI en españolas o extranjeras.</i> | <i>30</i> |
| <i>Figura 9: Gráfico de barras agrupadas que expresa la edad materna al momento del parto en el grupo españolas o extranjeras.</i> | <i>29</i> |

1. RESUMEN

Introducción y objetivos: el Test Fetal No Invasivo (TFNI) hace parte de la estrategia de cribado de detección de cromosopatías. Tiene una tasa de detección del 91,2% - 99,2% y una tasa de falsos positivos de 0,13 - 0,09% para T13, T18, T21. Pese a ser la mejor herramienta de cribado diagnóstico actual, su utilización en la práctica clínica se ve limitada a un grupo seleccionado de la población debido a su elevado coste. El objetivo de este estudio es determinar las características descriptivas de la muestra estudio, así como conocer las indicaciones sobre las cuales se realiza en nuestro medio. Igualmente quiere demostrar la bondad de la aplicación del test en casos no indicados.

Material y métodos: se realizó un estudio descriptivo, epidemiológico, retrospectivo, observacional y no intervencionista en pacientes seleccionadas en función del riesgo inicial de cromosopatías. Se analizaron y se compararon sus características demográficas, antropométricas, clínicas y ginecológicas mediante el programa de estadística SPSS v 25.00. La significación estadística se estableció en $p < 0.05$.

Resultados: la muestra está constituida por 734 pacientes del hospital clínico universitario de Zaragoza entre marzo de 2015 y febrero de 2018. La edad media al parto es de $35,66 \pm 4,9$. La nacionalidad más frecuente es la española con un 70,2%, la indicación primaria sobre la cual se realiza el TFNI más frecuente es un riesgo del cribado combinado del primer trimestre entre 1/50 – 1/1000. Del TFNI se han obtenido 6 resultados positivos, 3 de los cuales correspondientes al grupo fuera de protocolo por denegar la técnica invasiva. Con el TFNI aplicados a las mujeres que han denegado técnica invasiva hemos evitado la realización innecesaria de una técnica invasiva en 22 de ellas. Hay diferencias significativas entre las mujeres extranjeras y las españolas en función de la edad con una $p = 0,007$ y en función de la indicación primaria del TFNI con una $p = 0,025$.

Conclusión: el TFNI es el mejor método de cribado diagnóstico de cromosopatías para la población seleccionada previamente en función del cribado combinado de primer y segundo trimestre. La realización del TFNI cuando se ha denegado una técnica invasiva permite evitar la realización de técnicas invasivas innecesarias disminuyendo así las complicaciones y morbimortalidad materna y fetal.

Palabras claves: cromosopatías, cribado combinado (CC), TFNI, trisomía 21 (T21), trisomía 13 (T13), trisomía 18 (T18), DNA fetal, técnica no invasiva, amniocentesis.

2. ABSTRACT

Introduction and aims: Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) is part of the strategy for chromosomal abnormalities screening. It has a detection rate of 91,2%-99,2% and a false negative rate of 0,13%-0,09% for T13, T18, T21. Although it is the best screening technique nowadays, its use in clinical practice is limited to a small population group due to its high price. The objective of this study is to determine the descriptive characteristics of the sample under investigation, as well as to learn the indications that lead to its application in our framework. We also want to evidence the kindness of the test on non-indicated cases.

Methods: A descriptive, epidemiologic, retrospective, observational and non-interventionist study was performed on patients selected by their initial chromosomal abnormalities risk. Their demographic, anthropometric, clinic and gynaecological characteristics were analysed and contrasted with SPSS v 25.00 statistics software. statistical significance was established as $p < 0,05$.

Results: the sample consists of 734 patients from the Zaragoza University Hospital Clinic between March 2015 and February 2018. The average age at delivery is $35,66 \pm 4,9$. The most frequent nationality is Spanish with a 70,2%, the most common indication for NIPT is the risk in the combined screening on the first trimester between 1/50 and 1/1000. 6 positive results for the NIPT have been obtained, from which 3 come from out of protocol, having denied the invasive technique. With NIPT applied to women that have denied invasive techniques we have avoided 22 unnecessary interventions. There are significative differences between foreigner and Spanish women on the age with $p=0.007$ and on the first NIPT indication with $p=0.025$.

Conclusion: NIPT is the best screening method for the diagnosis of chromosomal abnormalities for a sample previously screened with the combined screening on the first and second trimester. The application of NIPT when the invasive technique has been denied, avoids unnecessary invasive techniques, diminishing maternal and fetal complications and morbimortality.

Keywords: chromosomal abnormalities, combined screening, NIPT, trisomy 21, trisomy 13, trisomy 18, fetal DNA, non-invasive techniques, amniocentesis.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Generalidades

El diagnóstico prenatal es el conjunto de actuaciones encaminadas a descubrir durante la gestación un defecto congénito. La OMS define como defecto congénito “a toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer (aunque puede manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple”(1).

El objetivo del diagnóstico prenatal es brindar información lo más precisa posible sobre las posibles anomalías fetales. Es necesario que esta información sea dada precozmente respecto a la edad fetal ya que la actuación de cara al control de la gestación puede variar. Igualmente es fundamental conocer rápidamente el estado fetal para brindar una posibilidad de tomar de decisiones sobre el deseo de continuar la gestación atendiendo al principio de autonomía de la madre. También ayuda a disminuir la ansiedad materna durante el resto de la gestación(2).

Alrededor del 3-5% de los nacidos vivos presentan anomalías genéticas de las cuales aproximadamente 1,5% son cromosomopatías. Las cromosomopatías son alteraciones en el número de cromosomas por exceso o defecto. Es por ello que en el diagnóstico prenatal se hace un cribado para detectar las principales anomalías cromosómicas: Trisomía 21 Síndrome de Down (T21), Trisomía 18 síndrome de Edwards (T18) y Trisomía 13 Síndrome de Patau (T13)(3).

El diagnóstico prenatal se compone de diversas técnicas tanto invasivas como no invasivas. Las pruebas no invasivas son las protagonistas de los screening en la gestación ya que la morbimortalidad materna y fetal son mínimas(4). Hay situaciones especiales en las cuales, en función de la edad gestacional, las técnicas invasivas son la única opción de cribado. Por ejemplo, las mujeres mayores de 35 años con edad gestación mayor de 22 semanas, antecedentes de cromosomopatías en gestaciones anteriores, anomalías morfológicas que manifiesten alteraciones incompatibles con la vida o de mal pronóstico entre otros(5).

En Aragón, el protocolo regional de diagnóstico prenatal de defectos congénitos comienza con la captación de la gestante en la primera consulta del embarazo, mejor si es antes de la décima semana de gestación, para iniciar el protocolo de despistaje de anomalías fetales. El tipo de screening variará en función de la edad fetal:

- a. El cribado combinado del primer trimestre (CCPT) se realiza antes de las 14 semanas de gestación y con una longitud cráneo caudal fetal (CRL) < 84 mm. En este cribado combinado se tienen en cuenta los diversos valores:
- Edad materna (si fecundación con ovulo donante se considera la edad de la donante)
 - Marcadores ecográficos: ecografía semana 11 – 13+6 (idealmente 12 - 12+6): CRL + translucencia nucal (TN) + morfología básica.
 - Valores serológicos (Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) y Proteína Plasmática A Asociada al Embarazo (PAPP-A) extraídos de la sangre materna.
 - Marcadores secundarios ecográficos: Hueso Nasal (HN), índice de pulsatilidad del Ductus Venoso patológico (DV) y quistes de plexo coroideo entre otros.

La tasa de detección de este cribado es de aproximadamente un 85% y una tasa de falsos positivos del 5%. Es una prueba muy sensible ideal para cribar a la población gestante. Se oferta a toda mujer en estado de gestación, de tal manera que es un cribado universal en España(2).

- b. El Cribado Combinado del Segundo Trimestre (CC2T) se realiza entre las semanas 15 y 18 + 6 de edad gestacional con un triple (Alfa Feto Proteína (AFP), estriol y HCG) o idealmente cuádruple (AFP, estriol, HCG e inhibina A) screening de marcadores bioquímicos. Este cribado es preferentemente ofertado a las mujeres que no se les puede brindar el cribado del primer trimestre por una edad fetal mayor a las 14 + 6 semanas.
- c. Cuando la edad fetal es mayor a las 19 semanas, se calcula el riesgo en función de la edad materna modificado por la presencia o ausencia de hasta 9 marcadores ecográficos (foco intracardiaco ecogénico, hidronefrosis, humero corto, ventriculomegalia...) por medio del sonograma genético(6).

Con estos cribados se obtiene un riesgo expresado de a 1 entre X valor de riesgo de tener T21, T18, T13. Por eso es importante tener en cuenta que a mayor valor del denominador menor será el riesgo de cromosopatía. Es importante destacar el valor predictivo positivo que tiene la medida de la TN en relación con la T21. Cuando hay un TN aumentado por encima del percentil 99 o > 3,5 mm es directamente una indicación de técnica invasiva independientemente del valor del cribado(7).

En función del riesgo que arrojen los resultados de los cribados anteriores, se clasificarán los pacientes en Alto riesgo: > 1/50, Riesgo intermedio: 1/50 a 1/1000 y Bajo riesgo < 1/1000. Con el resultado que arrojen los distintos cribados se deberá elegir entre una prueba de confirmación para hacer el diagnóstico preciso de afectación fetal o de continuar la gestación con los controles habituales.

En base a ello se opta entre una técnica invasiva (biopsia corial/amniocentesis si CCPT > 1/50, amniocentesis si CC2T > 1/50 y amniocentesis si sonograma 1/50 y entre 1/50 – 1/1000 si edad fetal 20 > semanas). En los últimos años se está ofertando una técnica no invasiva denominada Test fetal no invasivo (TFNI) si los riesgos son entre 1/50 a 1/1000 en CCPT y CC2T y en el sonograma con edad fetal < 20 semanas (8). Esquema simplificado del protocolo de Aragón en la figura 1 en la cual se refleja claramente las indicaciones del TFNI en nuestro medio.

3.2 Test fetal no invasivo

3.2.1 Generalidades

En 1997 Lo et al. descubren la posibilidad de analizar DNA libre del feto en el plasma de la madre, siendo esta una forma de detección más fiable, rápida y simple que si analizáramos células fetales completas. La detección de este DNA fetal da la seguridad de que es del embarazo que está en curso y no de embarazos previos debido a que el DNI fetal libre desaparece de la circulación materna unas horas después del parto. Este DNA fetal supone en sangre materna el 10% de todo el DNA materno, y el paso de DNA fetal a materna se debe a los procesos de apoptosis (9). Este test permite la detección de múltiples anomalías genéticas, pero solo tiene utilidad diagnóstica para las trisomías más comunes, el tipo de RH y el sexo. Toda la información adicional debe ser confirmada por técnicas invasivas(10). Tabla con toda la información obtenida mediante el TFNI en el anexo 1.

Tradicionalmente la detección de aneuploidias fetales se ha centrado en la T21 debido a su alta prevalencia y repercusión en la calidad de vida una vez ha nacido el recién nacido afecto y con las implicaciones psicosociales y económicas que conlleva. Con cada nuevo método de detección en las últimas décadas, los objetivos han sido aumentar la tasa de detección de esta y otras trisomías, así como disminuir la tasa de pruebas invasivas innecesarias. Actualmente hay una evidencia concluyente de que el análisis de DNA fetal libre en plasma materna para la detección de T21 en gestaciones únicas es superior a todos los métodos anteriores ya que logra ambos objetivos: unos resultados comparables a los arrojados por las técnicas diagnósticas invasivas, así como una morbimortalidad fetal y complicaciones de la gestación prácticamente nulas (11).

3.2.2 Validez de la prueba: sensibilidad, especificidad, tasa de detección y falsos positivos.

La calidad de la evidencia sobre la validez del TFNI para detectar cromosopatías en la población en la T21 es relativamente baja si atendemos a la sensibilidad y alta si atendemos a la especificidad, cerca al 100%. El intervalo de

confianza de la sensibilidad es muy amplio, no obstante, el de la especificidad es muy estrecho. Respecto a las trisomías T13 y T18 en población con alto riesgo y en general, la especificidad es entre alta o moderada para ambas y la sensibilidad es baja para la T18 y muy baja para la T13(12).

En un meta-análisis realizado en el año 2015 se analizó la validez del TFNI para cada una de las principales trisomías descritas. Respecto a la T13 se concluyó una tasa de detección del 91% (IC 95% de 85,0% a 95,6%) con una tasa de falsos positivos de 0,13% (IC 95% de 0,05% a 0,26%). Respecto a la T18 se concluyó una tasa de detección de 96,3% (IC 95%: 94,3% a 97,9%) y una tasa de falsos positivos de 0,13% (IC 95%: 0,07% a 0,20%). Respecto a la T21 se concluyó una tasa de detección de 99,2% (IC 95%: 98,5% a 99,6%) y una tasa de falsos positivos de 0,09% (IC 95%: 0,05% a 0,14%) (11).

Las probabilidades post-test para las diversas trisomías demuestran que un resultado positivo requeriría analizar mediante cariotipo para confirmar o descartar la presencia de dicha trisomía. Mientras tanto, un resultado negativo reflejaría una baja probabilidad de presencia de aneuploidía, previniendo la necesidad de diagnosticar con cariotipo mediante técnica invasiva(13).

3.2.3 Evaluación económica

Revisando la bibliografía se ha encontrado un informe de evaluación de tecnologías sanitarias SESC en cual se ha realizado, además de un amplio estudio sobre el TFNI en la práctica clínica, una estimación del coste promedio del CCPT, TFNI y amniocentésis. El CCPT tiene un coste de 79 euros mientras que el TFNI oscila entre los 289 euros (precio del laboratorio ganador del concurso público en Cantabria) y los 600 euros. El coste de la prueba invasiva (amniocentesis) oscila entre los 600 y 700 euros. Tabla registrada en el anexo 2 (12)

Con todos los datos anteriores, intuimos que el verdadero desafío de la implementación del TFNI en la práctica clínica radica en la adecuada selección del grupo de pacientes susceptibles de ser cribadas por este método. Esto es debido a que un screening poblacional con el TFNI similar al que se realiza con el CCPT o CC2T supone un gasto económico excesivo para ser asumido por el sistema sanitario a pesar de que la sensibilidad y especificidad del TFNI sea significativamente mayor que la de los cribados actuales (14).

3.2.4 Criterios de realización del TFNI

Según el protocolo regional de Aragón de diagnóstico prenatal de defectos congénitos, las indicaciones del test fetal no invasivo son (8):

1. CCPT con riesgo intermedio entre 1/300 a 1/1000 con exploración ecográfica normal.
2. CC2T con riesgos comprendidos entre 1/51 a 1/1000
 - a. CC2T triple con edad materna en el parto > 38 años
 - b. CC2T cuádruple con edad materna en el parto > 40 años
3. Sonograma genético con riesgo entre 1/300- 1/1000 cuando la edad gestacional es < de 20 semanas.
4. Edad materna > 35 años sin ningún tipo de cribados y edad gestacional < 20 semanas.
5. Antecedente de nacido vivo, aborto o interrupción voluntaria del embarazo (IVE) con cromosomopatía. Cuando el resultado del cribado es $\leq 1/50$.

3.2.5 Resultados del TFNI

El resultado del TFNI se expresa de la siguiente manera:

1. Alto riesgo para alguna de las trisomías: T21, T18 o T13
2. Bajo riesgo de trisomías T21, T18, T13

Un resultado de alto riesgo obliga a una confirmación por medio de una técnica invasiva (biopsia corial / amniocentesis) en función de la edad gestacional. (4)

En los siguientes apartados se analizan diversos aspectos sobre la implementación del TFNI en la práctica clínica, enfocándonos en nuestro entorno del trabajo en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

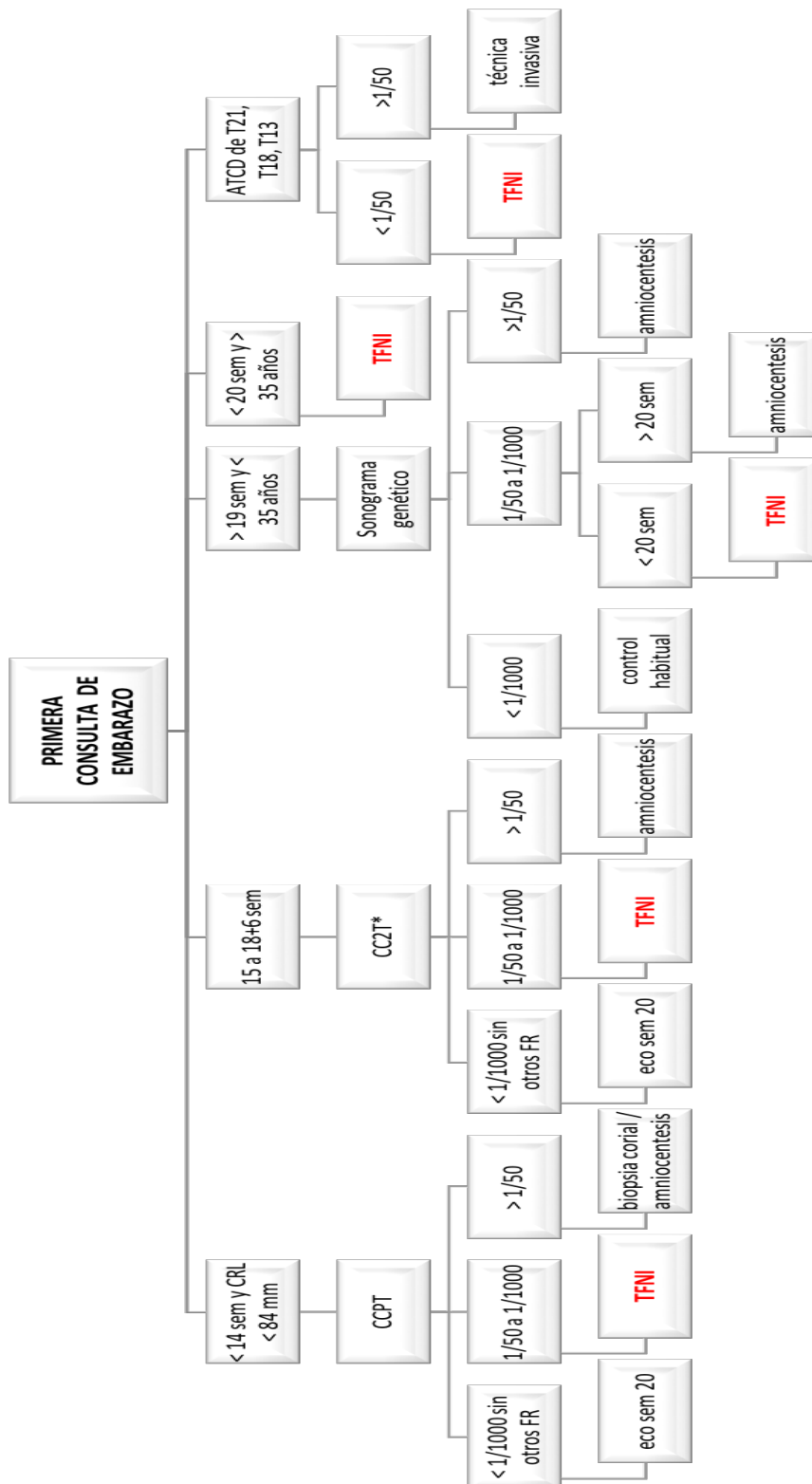


Figura 1: Diagrama resumen de procedimientos de cribado de aneuploidias fetales en función de la edad gestacional en la que se realice la primera consulta además de la actuación en función de la cifra de riesgo y el tipo de cribado en Aragón.

4. HIPOTESIS

El TFNI es el mejor método de cribado diagnóstico para las pacientes que han tenido un resultado de riesgo intermedio entre 1/50 a 1/1000 en las estrategias de cribado poblacional de cromosopatías. El TFNI se debería realizar antes de una prueba con técnica invasiva cuando está tiene una indicación con un riesgo alto $> 1/50$ en los distintos cribados excepto cuando los datos ecográficos son altamente sugestivos de cromosopatías e indican una técnica invasiva.

5. OBJETIVOS

1. Determinar las características descriptivas de la muestra de pacientes a las que se les ha practicado el TFNI en el periodo a estudio en función de todas las variables disponibles.
2. Establecer las indicaciones más frecuentes sobre las cuales se realiza el test fetal no invasivo en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
3. Analizar las relaciones entre las indicaciones primarias con los resultados que arroja el TFNI, así como su comportamiento en la muestra.
4. Demostrar la bondad de la realización del TFNI en pacientes fuera de protocolo.

6. MATERIAL Y METODOS

6.1 Diseño del estudio

Este trabajo es un estudio epidemiológico, retrospectivo, observacional y no intervencionista. Los datos han sido obtenidos a partir de la base de datos que ha recogido el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU), sección de ecografías, diagnóstico prenatal.

6.2 Muestra y variables estudiadas

La muestra se compone de 734 pacientes a las cuales se les ha realizado el TFNI en el HCU entre marzo de 2015 y febrero de 2018. Estas pacientes han sido seleccionadas de una población de aproximadamente 6200 mujeres gestantes atendidas en el HCU.

De las pacientes se ha recabado información codificada en las siguientes variables:

6.2.1 Variables demográficas:

Cualitativas

- a. Nacionalidad materna
- b. Procedencia
 - HCU Zaragoza
 - Inocencio Jiménez
 - Tarazona
 - Ejea de los caballeros
 - Calatayud
 - Jaca
 - Privada

6.2.2 Clínicas (obstétricas-fetales) y analíticas

Cualitativas

- a. Indicación primaria
 - CC > 1/300
 - CC 1/300 – 1000
 - C2T > 1/300
 - C2T 1/300 – 1000
 - INTEGRADO > 1/1000
 - SONOGRAMA > 1/1000
 - ANTECEDENTE T21

- ANTECEDENTE T18
- ANTECEDENTE T13
- +38 C2T TRIPLE
- +40 C2T CUADRUPLE
- +35 SIN CRIBADOS
- FUERA DE PROTOCOLO

b. Resultado

- BAJO RIESGO
- ALTO RIESGO T21
- ALTO RIESGO T18
- ALTO RIESGO T13
- ALTO RIESGO DE ANEUPLOIDIA SEXUAL
- MICRODELECCION GENETICA
- MUESTRA INSUFICIENTE
- FINALMENTE NO ACUDIO

Cuantitativa

- a. Edad materna
- b. Edad fetal
 - Días
 - Semanas
- c. Riesgo CCPT T21
- d. Riesgo CCPT T18
- e. Reevaluación
- f. Riesgo CC2T T21
- g. INTEGRADO BIOQUIMICO
- h. SONOGRAMA
- i. TN
- j. CRL

6.3 Análisis estadístico

Los datos recogidos han sido recopilados en Microsoft Excel. Posteriormente, la base de datos se ha reorganizado y adecuado para su análisis y se ha volcado en el programa SPSS versión 25.00. Tras la codificación de las variables, se ha realizado el análisis descriptivo así como el análisis estadístico.

Inicialmente, se realizó un análisis descriptivo de todas las variables mediante tablas de frecuencias, medias y medianas. Así como la comparación entre variables con tablas de contingencia. En las variables cuantitativas se estudió si cumplían una distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov para todas aquellas $n > 50$ y con la prueba de Shapiro-Wilk para todas $n < 50$. Según los resultados obtenidos, se observó que

ninguna de las variables cuantitativas sigue una distribución normal. Aun así se comparan con test paramétricos como si siguieran una distribución normal ya que aportan mayor potencia estadística que los test no paramétricos y todas aquellas variables con una muestra suficientemente grande, tienden a seguir una distribución normal según el teorema central del límite(15).

El test de empleado con las variables cuantitativas fue el T-Student para muestras apareadas y T Student para muestras independientes. Las variables cualitativas se compararon mediante test de Chi-Cuadrado tras haber realizado dos grupos en función de la nacionalidad. También se realizó el análisis estadístico con el test de U Man-Whitney para aquellas variables que permitían ser comparadas tras haber realizado grupos en función de la edad.

La significación estadística se estableció de $p < 0.05$ en todos los estadísticos anteriores. La codificación en SPSS para el procesamiento de datos se recoge en el anexo 3.

6.4 Consideraciones éticas

Siguiendo la normativa vigente de la Ley 41/2002 publicado en el Boletín Oficial del Estado (BOE) sobre el acceso a la historia clínica, la normativa del Hospital clínico universitario, de la Universidad de Zaragoza y del código de deontología médica, todos los datos obtenidos a lo largo del estudio han respetado el manejo de datos anónimo y la confidencialidad. Todos los resultados obtenidos han sido validados estadísticamente y sin modificaciones de los datos recopilados de la base de datos original.

7. RESULTADOS

7.1. Descripción de la muestra general.

7.1.1 Edad materna

En el periodo de tiempo recogido en la muestra se atendieron 734 pacientes a las cuales se les practico el TFNI. La edad media de las pacientes fue de 35,66 años \pm 4,95 años. Con un P 25-75 (33 – 36) años. Su valor mínimo fue de 18 años y su valor máximo de 52.

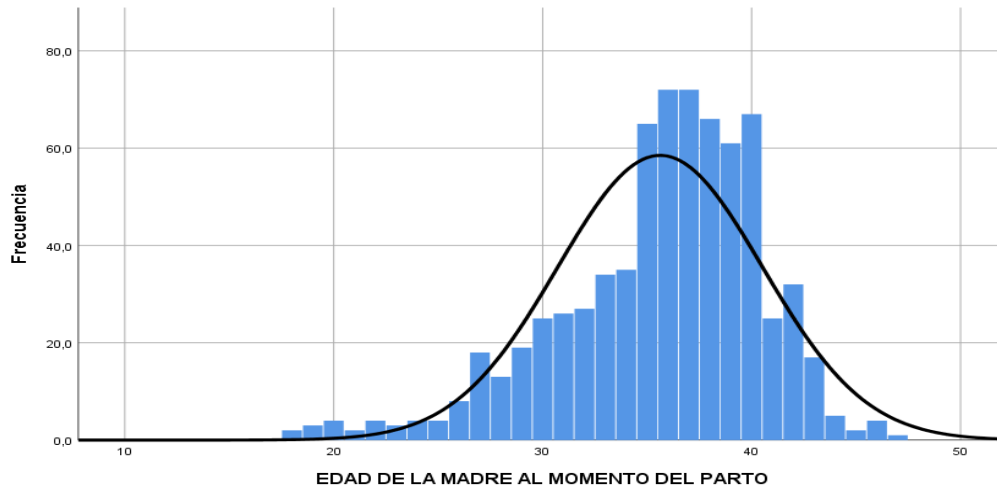


Figura 2: Histograma en función de la edad materna al momento del parto organizado en función de sus frecuencias.

| EDAD MATERNA | | |
|-----------------------------|----------|-----------------|
| N | Válido | 722 |
| | Perdidos | 12 |
| Media | | 35,66 |
| Mediana | | 36,00 |
| Moda | | 36 ^a |
| Desv. Desviación | | 4,968 |
| Varianza | | 24,681 |
| Asimetría | | -,780 |
| Error estándar de asimetría | | ,091 |
| Curtosis | | 1,051 |
| Error estándar de curtosis | | ,182 |
| Mínimo | | 18 |
| Máximo | | 52 |
| Percentiles | 25 | 33,00 |
| | 50 | 36,00 |
| | 75 | 39,00 |

Tabla 1: análisis descriptivo de la edad y su distribución en toda la muestra.

7.1.2 Nacionalidad

De las 734 pacientes registradas, se han recopilado los datos de nacionalidad de 733 de las cuales han resultado 44 nacionalidades distintas entre 722 de ellas, 11 no se ha registrado y se han codificado como NO en el estadístico. El porcentaje mayoritario han sido las de nacionalidad española con un 70'8% de ellas, seguido de Rumania con un 7'8% del total. En tercer lugar, se encuentra Ecuador con un 2% del total. Información detallada en la Tabla 2.

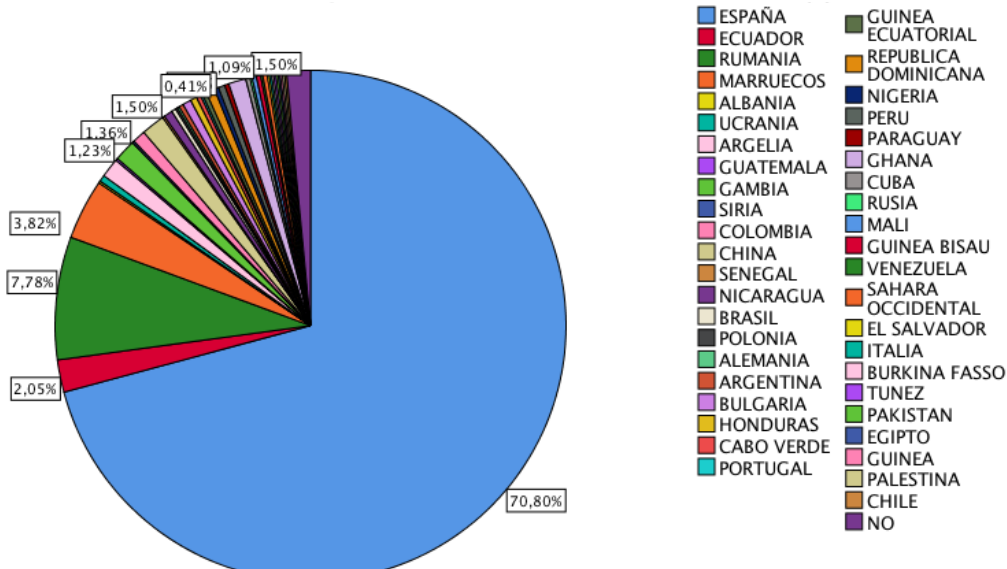


Figura 3: Gráfico circular con los porcentajes de las nacionalidades representadas en la muestra.

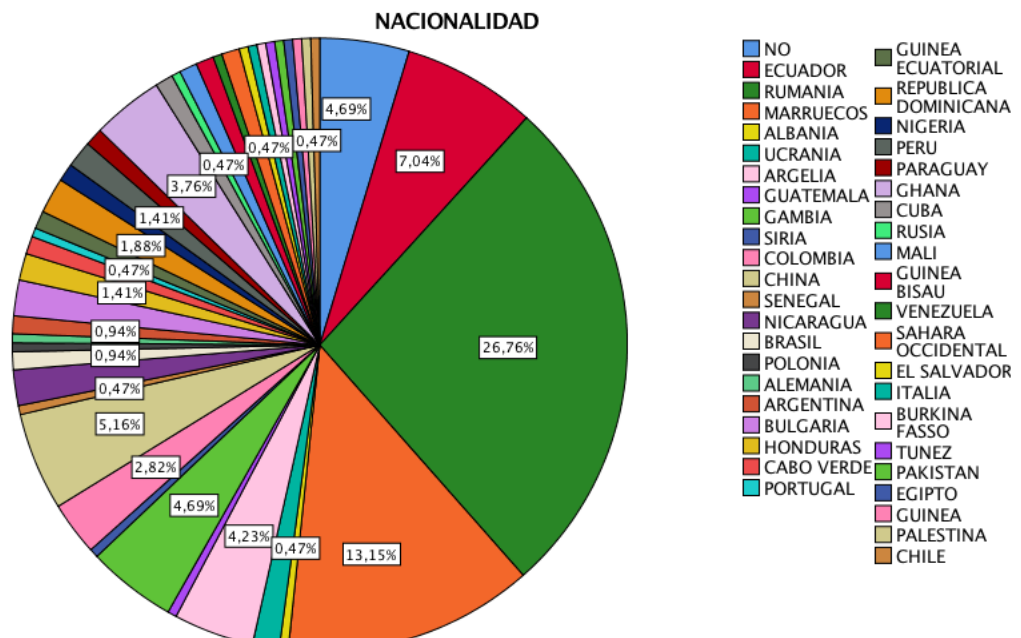


Figura 4: Porcentaje de nacionalidades extranjeras (distintas a la española) presentes en la muestra. La finalidad de este gráfico es para demostrar la heterogeneidad de la variable nacionalidad y la multiculturalidad de nuestras pacientes reflejadas

En el gráfico 4 se observa con más detalle la heterogeneidad cultural de la muestra.

| NACIONALIDAD | | |
|----------------------|------------|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| ESPAÑA | 519 | 70,8 |
| NO REGISTRADO | 11 | 1,5 |
| ECUADOR | 15 | 2,0 |
| RUMANIA | 57 | 7,8 |
| MARRUECOS | 28 | 3,8 |
| ALBANIA | 1 | ,1 |
| UCRANIA | 3 | ,4 |
| ARGELIA | 9 | 1,2 |
| GUATEMALA | 1 | ,1 |
| GAMBIA | 10 | 1,4 |
| SIRIA | 1 | ,1 |
| COLOMBIA | 6 | ,8 |
| CHINA | 11 | 1,5 |
| SENEGAL | 1 | ,1 |
| NICARAGUA | 4 | ,5 |
| BRASIL | 2 | ,3 |
| POLONIA | 1 | ,1 |
| ALEMANIA | 1 | ,1 |
| ARGENTINA | 2 | ,3 |
| BULGARIA | 4 | ,5 |
| HONDURAS | 3 | ,4 |
| CABO VERDE | 2 | ,3 |
| PORTUGAL | 1 | ,1 |
| GUINEA ECUATORIAL | 2 | ,3 |
| REPUBLICA DOMINICANA | 4 | ,5 |
| NIGERIA | 2 | ,3 |
| PERU | 3 | ,4 |
| PARAGUAY | 2 | ,3 |
| GHANA | 8 | 1,1 |
| CUBA | 2 | ,3 |
| RUSIA | 1 | ,1 |
| MALI | 2 | ,3 |
| GUINEA BISAU | 2 | ,3 |
| VENEZUELA | 1 | ,1 |
| SAHARA OCCIDENTAL | 2 | ,3 |
| EL SALVADOR | 1 | ,1 |
| ITALIA | 1 | ,1 |
| BURKINA FASSO | 1 | ,1 |
| TUNEZ | 1 | ,1 |
| PAKISTAN | 1 | ,1 |
| EGIPTO | 1 | ,1 |
| GUINEA | 1 | ,1 |
| PALESTINA | 1 | ,1 |
| CHILE | 1 | ,1 |
| Total | 733 | 100,0 |
| Perdidos | Sistema | 1 |
| Total | | 734 |

Tabla 2: Frecuencias y porcentajes de las distintas nacionalidades de la muestra.

7.1.3 Procedencia

Los datos de las pacientes recogidos en la muestra provienen desde distintos centros, hospitales o municipios de atención. La mayoría de las pacientes a las que se les realiza el TFNI proceden de consultas de Inocencio Jiménez en un 44,6%, seguido de HCU con un 27,7%. También se han registrado pacientes de otros municipios de Aragón como lo son Tarazona, Ejea de los caballeros, Calatayud y Jaca que acumulan entre ellos un 8,2% del total de la muestra.

PROCEDENCIA

| | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------|------------|------------|
| HCU ZARAGOZA | 203 | 27,7 |
| INOCENCIO JIMENEZ | 327 | 44,6 |
| TARAZONA | 25 | 3,4 |
| EJEA DE LOS CABALLEROS | 24 | 3,3 |
| CALATAYUD | 3 | ,4 |
| JACA | 1 | ,1 |
| PRIVADA | 2 | ,3 |
| Total | 585 | 79,7 |
| Sistema | 149 | 20,3 |
| Total | 734 | 100,0 |

Tabla 3 frecuencia y porcentajes de las pacientes a las que se les realiza el TFNI en función del centro de procedencia.

Las pacientes atendidas desde municipios diferentes a Zaragoza son una minoría en nuestra muestra.

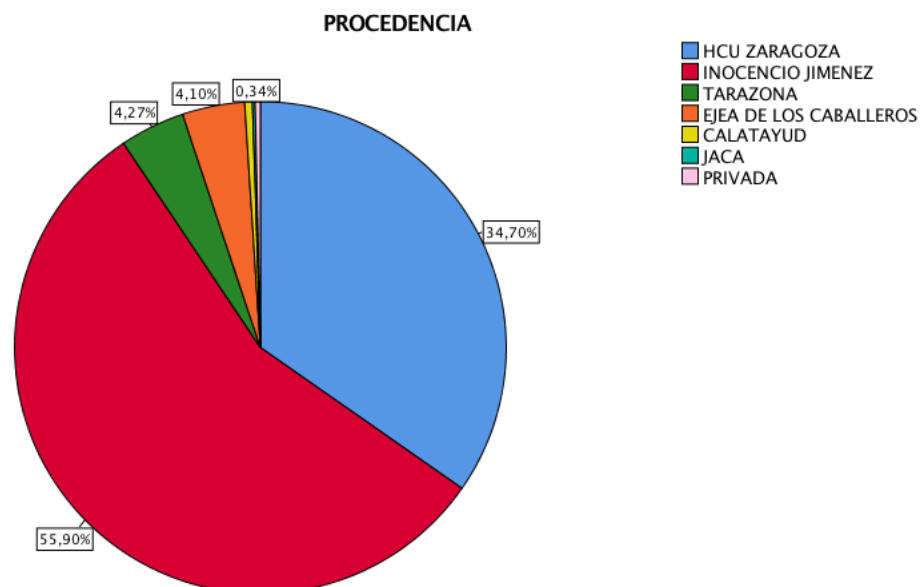


Figura 5: Gráfico circular con porcentajes en función de la procedencia. Aunque las que provienen del Inocencio Jiménez actualmente forman parte indirecta de las que provienen del HCU al ser el centro externo de especialidades, están codificadas de manera distinta.

7.2 Análisis descriptivo.

7.2.1 Resultados de indicación primaria

En las siguientes tablas de frecuencias se describen en frecuencia y porcentaje total el número total del TFNI realizados para cada una de las indicaciones primarias establecidas, así como el resultado obtenido en las mismas. Todas las tablas unificadas en anexo 4.

- **CCPT >1/300**

De los 734 TFNI realizados, 200 se hicieron bajo esta indicación primaria. De estos 1 de ellos han sido positivos que corresponde al 0,5% de total para esta indicación.

PORCENTAJE DE TFNI REALIZADOS INDICACION PRIMARIA CCPT > 1/300

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|----------------------|------------|------------|
| Válido | BAJO RIESGO | 197 | 98,5 |
| | ALTO RIESGO T21 | 1 | ,5 |
| | MUESTRA INSUFICIENTE | 2 | 1,0 |
| | Total | 200 | 100,0 |

Tabla 4: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria CCPT > 1/300.

- **CCPT 1/300 – 1/1000**

De los 734 TFNI realizados, 353 se hicieron bajo esta indicación primaria. De estos el 100% han resultado en bajo riesgo.

PORCENTAJE DE TFNI REALIZADOS CON INDICACION PRIMARIA CCPT 1-300 – 1/1000

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|----------------------|------------|------------|
| Válido | BAJO RIESGO | 352 | 99,7 |
| | MUESTRA INSUFICIENTE | 1 | ,3 |
| | Total | 353 | 100,0 |

Tabla 5 Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria CCPT > 1/300 - 1/1000.

- **CC2T > 1/300**

De los 734 TFNI realizados, 16 se hicieron bajo esta indicación primaria. De estos 1 ha salido un resultado de alto riesgo para T21 que corresponde al 6,3% del total.

**PORCENTAJE DE TFNI REALIZADOS INDICACION
PRIMARIA CC2T >1/300**

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|------------------------------------|------------|------------|
| Válido | BAJO RIESGO | 14 | 87,5 |
| | ALTO RIESGO T21 | 1 | 6,3 |
| | FINALMENTE, NO ACUDIO A REALIZARLO | 1 | 6,3 |
| | Total | 16 | 100,0 |

Tabla 6: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria CC2T > 1/300.

• **CC2T 1/300 – 1/1000**

De los 734 TFNI realizados, 22 se hicieron bajo esta indicación primaria. De estos un 100% han resultado en bajo riesgo.

**PORCENTAJE DE TFNI REALIZADOS INDICACION
PRIMARIA CC2T 1/300 - 1/1000**

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|-------------|------------|------------|
| Válido | BAJO RIESGO | 22 | 100,0 |

Tabla 7: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria CC2T > 1/300 - 1/3000.

• **INTEGRADO BIOQUIMICO > 1/1000**

De los 734 TFNI realizados, 25 se hicieron bajo esta indicación primaria. De estos 1 ha salido un resultado de alto riesgo para T18 que corresponde al 4% de total.

**PORCENTAJE DE TFNI REALIZADOS INDICACION
PRIMARIA INTEGRADO BIOQUIMICO > 1/1000**

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|-----------------|------------|------------|
| Válido | BAJO RIESGO | 24 | 96,0 |
| | ALTO RIESGO T18 | 1 | 4,0 |
| | Total | 25 | 100,0 |

Tabla 8 : Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria integrado bioquímico > 1/1000.

• **SONOGRAMA >1/1000**

De los 734 TFNI realizados, 26 se hicieron bajo esta indicación primaria. De estos un 100% ha salido un resultado de bajo riesgo.

**PORCENTAJE DE TFNI REALIZADOS INDICACION
PRIMARIA SONOGRAMA GENETICO >1/1000**

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|-------------|------------|------------|
| Válido | BAJO RIESGO | 26 | 100,0 |

Tabla 9: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria sonograma > 1/1000.

- ANTECEDENTE T21**

De los 734 TFNI realizados, 12 se hicieron bajo esta indicación primaria. De estos un 100% ha salido un resultado de bajo riesgo.

**PORCENTAJE DE TFNI REALIZADOS INDICACION
PRIMARIA ANTECEDENTE T21**

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|-------------|------------|------------|
| Válido | BAJO RIESGO | 12 | 100,0 |

Tabla 10: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria Antecedente T21.

- ANTECEDENTE T18**

De los 734 TFNI realizados, 4 se hicieron bajo esta indicación primaria. De estos un 100% ha salido un resultado de bajo riesgo.

**PORCENTAJE DE TFNI REALIZADOS INDICACION
PRIMARIA ANTECEDENTE T18**

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|-------------|------------|------------|
| Válido | BAJO RIESGO | 4 | 100,0 |

Tabla 11: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria Antecedente T18.

- ANTECEDENTE T13**

De los 734 TFNI realizados, 3 se hicieron bajo esta indicación primaria. De estos un 100% ha salido un resultado de bajo riesgo.

**PORCENTAJE DE TFNI REALIZADOS INDICACION
PRIMARIA ANTECEDENTE T13**

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|-------------|------------|------------|
| Válido | BAJO RIESGO | 3 | 100,0 |

Tabla 12: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria Antecedente T13.

- +38 C2T TRIPLE**

De los 734 TFNI realizados, 2 se hicieron bajo esta indicación primaria. De estos un 100% ha salido un resultado de bajo riesgo.

**PORCENTAJE DE TFNI REALIZADOS INDICACION
PRIMARIA +38 C2T TRIPLE**

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|-------------|------------|------------|
| Válido | BAJO RIESGO | 2 | 100,0 |

Tabla 13: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria +38 C2T TRIPLE.

- **+40 C2T CUADRUPLE**

De los 734 TFNI realizados, 1 se hicieron bajo esta indicación primaria. De estos un 100% ha salido un resultado de bajo riesgo.

PORCENTAJE DE TFNI REALIZADOS INDICACION PRIMARIA +40 C2T CUADRUPLE

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|-------------|------------|------------|
| Válido | BAJO RIESGO | 1 | 100,0 |

Tabla 14. Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria +40 C2T CUADRUPLE.

- **+35 SIN CRIBADOS**

Como está indicación de TFNI es especial ya que se deben de cumplir las condiciones de tener más de 35 años y además que la edad fetal sea menor de 20 semanas. De los 734 TFNI realizados, 14 se hicieron bajo esta indicación primaria. De estos un 100% ha salido un resultado de bajo riesgo.

PORCENTAJE DE TFNI REALIZADOS INDICACION PRIMARIA +35 SIN CRIBADOS

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|-------------|------------|------------|
| Válido | BAJO RIESGO | 14 | 100,0 |

Tabla 15: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria +35 sin cribados.

Como se comprueba en la siguiente tabla el 100% de las pacientes incluidas en este grupo tienen edades entre 35-44 años. Siendo las de 42 y 44 años las más numerosas de este subgrupo.

EDAD MATERNA

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|-------|------------|------------|
| Válido | 35 | 2 | 14,3 |
| | 36 | 2 | 14,3 |
| | 38 | 1 | 7,1 |
| | 39 | 1 | 7,1 |
| | 40 | 3 | 21,4 |
| | 42 | 3 | 21,4 |
| | 44 | 2 | 14,3 |
| | Total | 14 | 100,0 |

Tabla 16 Frecuencias y porcentajes de la edad materna correspondiente al +35 sin cribados.

La edad fetal de los casos de este subgrupo comprende entre las 18,29 semanas y las 23,71. Hay 5 pacientes que cumplen ambas condiciones siendo las otras 9 de mayor edad fetal.

| EDAD FETAL EN SEMANAS | | | | |
|------------------------------|-------|------------|------------|-------|
| | | Frecuencia | Porcentaje | |
| Válido | 18,29 | 1 | 7,1 | |
| | 18,43 | 1 | 7,1 | |
| | 18,86 | 1 | 7,1 | |
| | 19,29 | 1 | 7,1 | |
| | 19,86 | 1 | 7,1 | |
| | 20,14 | 1 | 7,1 | |
| | 20,29 | 1 | 7,1 | |
| | 20,43 | 1 | 7,1 | |
| | 20,57 | 2 | 14,3 | |
| | 20,71 | 1 | 7,1 | |
| | 21,29 | 1 | 7,1 | |
| | 22,71 | 1 | 7,1 | |
| | 23,71 | 1 | 7,1 | |
| | Total | | 14 | 100,0 |

Tabla 17 Frecuencias y porcentajes de la edad fetal expresada en semanas, correspondiente al grupo de indicación primaria +35 sin cribados.

En cuanto a la nacionalidad de este subgrupo de pacientes, la nacionalidad española comprende el 42,9% del total de los TFNI realizados por esta indicación, no obstante, en proporción al total de las pacientes españolas en todas las indicaciones, este porcentaje es pequeño. Sin embargo, las extranjeras por su parte ocupan el 57,1 % restante en esta indicación concluyendo que esta proporción es más significativa en las extranjeras.

| NACIONALIDAD | | | | |
|---------------------|-------------------|------------|------------|-------|
| | | Frecuencia | Porcentaje | |
| Válido | ESPAÑA | 6 | 42,9 | |
| | RUMANIA | 2 | 14,3 | |
| | MARRUECOS | 1 | 7,1 | |
| | GAMBIA | 1 | 7,1 | |
| | CHINA | 1 | 7,1 | |
| | HONDURAS | 1 | 7,1 | |
| | GUINEA ECUATORIAL | 1 | 7,1 | |
| | CUBA | 1 | 7,1 | |
| | Total | | 14 | 100,0 |

Tabla 18 Frecuencias y porcentajes de las distintas nacionalidades de las pacientes que conforman el grupo de +35 sin cribados.

- **FUERA DE PROTOCOLO**

En la base de datos nos encontramos con una serie de pacientes que se les ha realizado el TFNI sin una indicación incluida dentro del protocolo. Haciendo un análisis más exhaustivo de estos casos de las 56 pacientes a las que se les ha realizado el TFNI fuera del protocolo un 39,2% de estas tienen indicación directa de técnica invasiva que han denegado. También figuran en este subgrupo un 37,5% de las pacientes que se les realizó el TFNI bajo la indicación de: riesgo según el CC entre 1/1000 y 1/3000 + otros factores. Entre estos factores se encuentran ductus patológicos, huesos nasales ausentes, ARSA en semana 20, quistes de plexo coroideo y muchos casos de riesgo de 1/1001-1/1200 con o sin anomalías ecográficas. El resto de pacientes fuera de protocolo se les ha realizado por ansiedad materna, por riesgo alto en la privada o sin información registrada.

| | | RESULTADO TFNI APLICADAS A PACIENTES FUERA DE PROTOCOLO | | | |
|--|-----------------------------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | BAJO RIESGO | ALTO RIESGO T21 | ALTO RIESGO T18 | ALTO RIESGO T13 |
| | | Recuento | Recuento | Recuento | Recuento |
| MOTIVO REALIZACIÓN TFNI FUERA DE PROTOCOLO | PRIVADA (NN) | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | DENIEGA TECNICA INVASIVA | 22 | 2 | 0 | 1 |
| | CC 1/1000-1/3000 + OTROS FACTORES | 21 | 0 | 0 | 0 |
| | ANSIEDAD MATERNA | 5 | 0 | 0 | 0 |

Tabla 19: Tabla cruzada de resultado del TFNI pacientes fuera de protocolo. 2 han salido alto riesgo para T21 y 1 alto riesgo para T13.

En la tabla 19 se refleja el resultado del TFNI en este subgrupo de pacientes. Como se puede ver 2 han salido positivo para alto riesgo de T21 y 1 para alto riesgo de T13, todo estos bajo la indicación de deniega técnica invasiva.

De los 734 TFNI realizados, 56 se hicieron bajo esta indicación primaria. De estos un 92,8% ha salido un resultado de bajo riesgo. 3,6% alto riesgo para T21, 1,8% alto riesgo para T13 y un 1,8% como muestra insuficiente que finalmente fue bajo riesgo.

| FUERA DE PROTOCOLO | | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------------|----------------------|------------|------------|
| Válido | BAJO RIESGO | 52 | 92,8 |
| | ALTO RIESGO T21 | 2 | 3,6 |
| | ALTO RIESGO T13 | 1 | 1,8 |
| | MUESTRA INSUFICIENTE | 1 | 1,8 |
| | Total | 56 | 100 |

Tabla 20: Tabla de contingencia que expresa la frecuencia y el porcentaje del resultado del TFNI de todos los TFNI realizados bajo la indicación primaria FUERA DE PROTOCOLO.

En el siguiente gráfico de barras se observa la distribución de las indicaciones con sus correspondientes resultados.

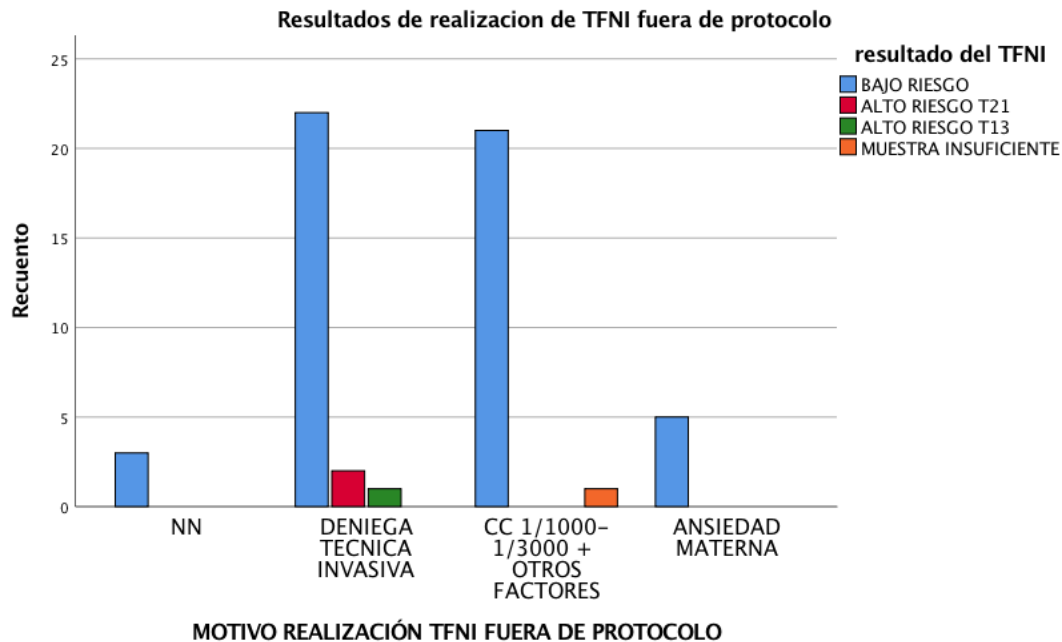


Figura 6: Gráfico de barras agrupado con los resultados de la realización del TFNI fuera de protocolo según cada una de las indicaciones primarias. como se puede observar los resultados de alto riesgo tanto para T21 como T13 hacen parte de la indicación deniega.

7.2.2 Resultados totales del TFNI por indicación primaria en proporción con el número de nacidos en el HCU

Del total de los TFNI realizados bajo las indicaciones descritas anteriormente, se realiza una proporción para saber aproximadamente cuánto porcentaje de los nacidos totales en el periodo de tiempo a estudio en el HCU se hizo bajo cada indicación. El número de total de nacidos 6166 se ha calculado desde el 15 de marzo 2015 hasta 7 febrero de 2018 basándonos en la estimación de los nacidos en el centro cada año. Estos datos están reflejados en la tabla 21.

En el anexo 5 se detallan las tablas para cada año con su correspondiente proporción respecto al total de nacidos.

DISTRIBUCION DE LA INDICACION PRIMARIA EN EL TFNI Y PROPORCION CON LOS NACIDOS TOTALES

| | | Frecuencia | Porcentaje TFNI | Porcentaje respecto total nacidos | Nacidos HCU periodo de tiempo |
|--------|--------------------|------------|-----------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Válido | CC>1/300 | 200 | 27,2 | 3,2 | |
| | CC1/300-1/1000 | 353 | 48,1 | 5,7 | |
| | C2T>1/300 | 16 | 2,2 | 0,3 | |
| | C2T>1/300-1/1000 | 22 | 3,0 | 0,4 | |
| | INTEGRADO>1/1000 | 25 | 3,4 | 0,4 | |
| | SONOGRAMA>1/1000 | 26 | 3,5 | 0,4 | |
| | ANTECEDENTE T21 | 12 | 1,6 | 0,2 | |
| | ANTECEDENTE T18 | 4 | 0,5 | 0,1 | |
| | ANTECEDENTE T13 | 3 | 0,4 | 0,0 | |
| | +38 C2T TRIPLE | 2 | 0,3 | 0,0 | |
| | +40 C2T CUADRUPLE | 1 | 0,1 | 0,0 | |
| | +35 SIN CRIBADOS | 14 | 1,9 | 0,2 | |
| | FUERA DE PROTOCOLO | 56 | 7,6 | 0,9 | |
| | Total | 734 | 100,0 | 11,9 | 6166 |

Tabla 21 Distribución de las indicaciones primarias del TFNI y proporción con los nacidos totales en el periodo de tiempo a estudio.

7.3 Resultados análisis estadístico

7.3.1 Variable Cualitativas

Para la realización del análisis estadístico de las variables cualitativas por medio del análisis de Chi cuadrado, dividimos la muestra de pacientes en dos muestras en función de su nacionalidad: españolas vs extranjeras. Además, analizamos si encontrábamos diferencias significativas entre ellas en función de la variable indicaciones primarias, y los resultados. Las hipótesis planteadas son: H0= no existen diferencias significativas H1= existen diferencias significativas.

7.3.1.1 DIFERENCIAS ENTRE LAS INDICACIONES EN LAS DOS MUESTRAS

| Pruebas de chi-cuadrado | | | |
|------------------------------|---------------------|----|--------------------------------------|
| | Valor | df | Significación asintótica (bilateral) |
| Chi-cuadrado de Pearson | 23,273 ^a | 12 | ,025 |
| Razón de verosimilitud | 22,777 | 12 | ,030 |
| Asociación lineal por lineal | ,045 | 1 | ,832 |
| N de casos válidos | 734 | | |

Tabla 22 Pruebas de Chi-cuadrado para establecer si existen diferencias significativas o no entre la indicación primaria a partir de la cual se realiza el TFNI en las mujeres del grupo españolas o extranjeras.

Dado que el valor de Chi cuadrado de Pearson es < 0.05 , rechazo la H_0 y podemos decir con un error $< 5\%$ que existen diferencias significativas en cuanto a la indicación primaria en el grupo de españolas y extranjeras. En el anexo 6 se puede ver detalladamente la tabla de contingencia españolas Vs extranjeras según la indicación para el posterior análisis estadístico.

Los datos de la tabla de contingencia realizada con su correspondiente resultado, se expresa en el siguiente gráfico.

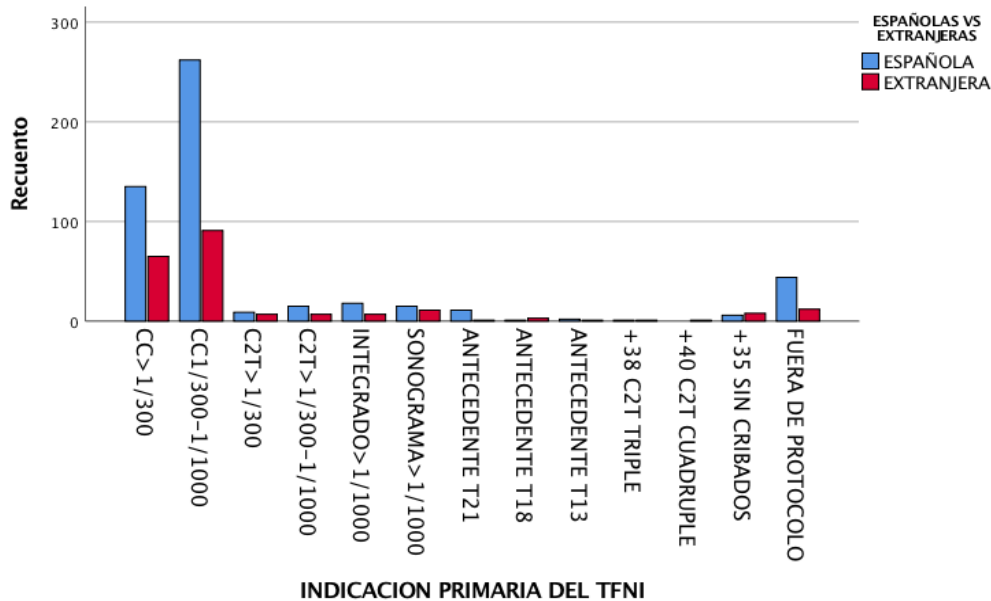


Figura 7: Gráfico de barras agrupadas que expresan el total de españolas o extranjeras a las que se les realiza el TFNI en función de la indicación primaria.

7.3.1.2 DIFERENCIAS ENTRE EL RESULTADO DE AMBAS MUESTRAS

| Pruebas de chi-cuadrado | | | Significación asintótica (bilateral) |
|------------------------------|--------------------|----|--------------------------------------|
| | Valor | df | |
| Chi-cuadrado de Pearson | 4,868 ^a | 5 | ,432 |
| Razón de verosimilitud | 5,336 | 5 | ,376 |
| Asociación lineal por lineal | ,409 | 1 | ,523 |
| N de casos válidos | 719 | | |

Tabla 23: Pruebas de Chi-cuadrado para establecer si existen diferencias significativas o no entre los resultados del TFNI en las mujeres del grupo españolas o extranjeras.

Dado que el valor de Chi cuadrado de Pearson es > 0.05 , no rechazo la H_0 y no podemos decir que existen diferencias significativas en cuanto a al resultado del TFNI en el grupo de españolas y extranjeras.

Los datos de la tabla de contingencia realizada con su correspondiente resultado, se expresa en el siguiente gráfico

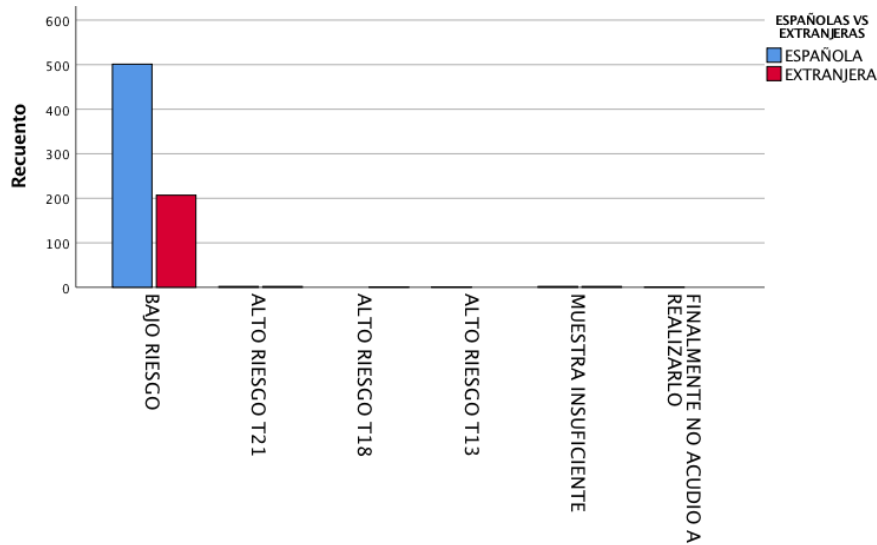


Figura 8: Gráfico de barras agrupadas en función del resultado que arroja el TFNI en el grupo de españolas o extranjeras.

7.3.2 Variable Cuantitativas

Con el mismo planteamiento realizado en el punto anterior, analizamos las mujeres extranjeras vs las españolas en función de la edad, para ver si había diferencias estadísticamente significativas en función de esta variable. Para esto se utilizó la prueba de T-Student para datos independientes. Las hipótesis planteadas son: H0= no existen diferencias significativas H1= existen diferencias significativas.

Prueba de muestras independientes

| | | prueba t para la igualdad de medias | | |
|---------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|------------------|----------------------|
| | | gl | Sig. (bilateral) | Diferencia de medias |
| EDAD DE LA MADRE AL MOMENTO DEL PARTO | Se asumen varianzas iguales | 720 | ,007 | 1,096 |
| | No se asumen varianzas iguales | 318,287 | ,015 | 1,096 |

Tabla 24: Pruebas de T de Student para establecer si existen diferencias significativas o no entre la edad de españolas con extranjeras a las que se les realizó el TFNI.

Dado que el valor de T-student significancia bilateral es < 0.05 , rechazo la H0 y podemos decir con un error $< 5\%$ que existen diferencias significativas en las varianzas de la variable edad de las españolas y las extranjeras a las que se les realizó el TFNI.

Los datos de la tabla de contingencia realizada con su correspondiente resultado, se expresa en el siguiente gráfico.

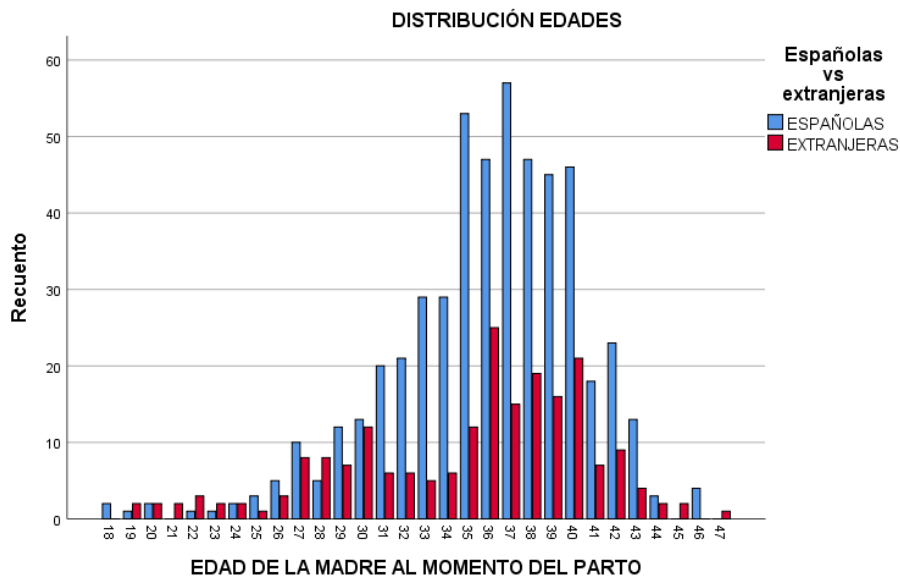


Figura 9: Gráfico de barras agrupadas que expresan la edad materna al momento del parto en el grupo de españolas y extranjeras.

7.3.3 Comparación de variables

7.3.3.1 T-STUDENT PARA DATOS APAREADOS

El resultado del cribado CCPT nos arroja un riesgo para tener un feto afecto con trisomías, especialmente T13, T18, T21. Anteriormente se hacía una reevaluación del riesgo aportando unos datos apareados que nos da dos riesgos distintos en dos momentos del tiempo en una misma paciente. Es por esto que analizamos los datos de las variables (cuantitativas discretas) con el test paramétrico T-Student para datos apareados. Nos planteamos las hipótesis: H0: no existen diferencias significativas en el primer riesgo y en la reevaluación. H1: existen diferencias significativas.

| | DIFERENCIAS EMPAREJADAS | | | | | | | |
|---|-------------------------|------------------|----------------------|--|----------|--------|----|------------------|
| | Media | Desv. Desviación | Desv. Error promedio | 95% de intervalo de confianza de la diferencia | | t | gl | Sig. (bilateral) |
| | | | | Inferior | Superior | | | |
| RESULTADO DEL CCPT PARA T21 - REEVALUACION DEL RESULTADO DEL CCTP | -1526,738 | 3481,590 | 445,772 | -2418,414 | -635,061 | -3,425 | 60 | 0,001 |

Tabla 25 Diferencias en el análisis descriptivo de las muestras emparejadas

En la tabla 25 se pueden observar las diferencias que arrojan las muestras emparejadas. Esto se realiza con el fin de evidenciar el grado de variación que tienen los valores en ambos subgrupos.

En la tabla 26, se pueden observar los datos descriptivos de las variables independientemente, pero teniendo en cuenta solo los casos que tenían ambos datos registrados: el CCPT21 y la reevaluación. Es por ello que solo se han tenido en cuenta 61 de los 734 casos. Para la correcta interpretación de las tablas cabe recordar que los valores expresados son los correspondientes al denominador al evaluar el riesgo.

En base a los datos arrojados se concluye que: habiéndose realizado una prueba T para muestras correlacionadas para evaluar si el valor que determina riesgo de CCPT 21 era mayor en la indicación primaria que en la reevaluación, los resultados indicaron que la media de resultado del CCPT para T21 (M=960,18 SD=2018,86) era significativamente menor que la de la reevaluación del CCPT (M=2486,92 SD=2486,92) gl 60; p valor = 0.001 que es menor que $p < 0.05$.

| ESTADÍSTICAS DE MUESTRAS EMPAREJADAS | | | | |
|---|---------|----|---------------------|--------------|
| | Media | N | Desviación estandar | Error tipico |
| RESULTADO DEL CCPT PARA T21 | 960,18 | 61 | 2028,861 | 259,769 |
| REEVALUACION DEL RESULTADO DEL CCTP | 2486,92 | 61 | 2942,163 | 376,705 |

Tabla 26 Análisis descriptivo de las variables CCPT T21 y la reevaluación.

Por lo tanto, rechazo la H0 y acepto la H1: hay diferencias significativas en las medias del resultado primario y la reevaluación. De media, el riesgo en la reevaluación es menor en 1526,738.

7.3.3.2 U MANN-WHITNEY

Para el análisis de la U Mann-Whitney se han utilizado dos grupos de edad \leq de 34 años y \geq de 35 años y se han comparado entre sí por la variable resultado TFNI expresada de manera ordinal ALTO, BAJO, INSUFICIENTE. Con esto se quería conocer si existen o no diferencias significativamente estadísticas entre los resultados del test por los grupos de edad. Nos planteamos las hipótesis H0= no existen diferencias significativas. H1= existen diferencias significativas. variables analizadas con $p < 0,05$.

El resultado arrojó una $p= 0,136$ ($p>0,05$) con lo cual no rechazo la $H_0 =$ no hay diferencias significativas en los grupos de estudio y son homogéneos, así como se expresa en las siguientes tablas:

RESULTADO DE PRUEBAS NO PARAMÉTRICAS

| | RESULTADO TFNI |
|----------------------------|----------------|
| U de Mann-Whitney | 53453,000 |
| W de Wilcoxon | 78878,000 |
| Z | -1,492 |
| Sig. asintótica(bilateral) | ,136 |

Tabla 27 Pruebas no paramétricas de la variable ordinal resultado del TFNI

RANGOS POR EDAD MATERNA PARA ANALISIS DE LA U DE MANN-WHITNEY

| | Edad materna en rangos | N | Rango promedio | Suma de rangos |
|--------------------|---------------------------|-----|----------------|----------------|
| Resultado del TFNI | menores o igual a 34 años | 225 | 350,57 | 78878,00 |
| | mayor o igual a 35 años | 482 | 355,60 | 171400,00 |

Tabla 28 Rangos en función de la edad materna < 34 años o > de 35 años para el análisis estadístico por medio de la U Mann-Whitney para la variable ordinal resultado del TFNI

8. DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos analizado las características epidemiológicas, demográficas, clínicas y analíticas de 734 pacientes mujeres gestantes a las que se les realizó el TFNI en el periodo de estudio entre marzo de 2015 y febrero de 2018. La edad media de estas pacientes está entre 35,66 años \pm 4,95. Estos datos coinciden con la media de edad materna en España según el INE para el año 2015 donde, en un número total 420.290 nacimientos, 148.753 corresponden a edades maternas entre 30-34 años y 125.509 a edades maternas entre 35 a 39 años (16).

En cuanto a la nacionalidad materna, encontramos que en nuestra muestra las pacientes son un 70,9% españolas y el resto extranjeras. Esto concuerda con el porcentaje de población de mujeres fértiles en Aragón es de 84,19% españolas y 15,85% extranjeras(17). No obstante, si nos centramos en el número de gestaciones y cuantas de estas pertenecen a los grupos españolas o extranjeras, según el INE para el año 2016 la tasa de natalidad (nacidos por mil habitantes) es de un 7,94 para la nacionalidad española y 16,97 para las extranjeras. Es decir, una tasa de natalidad en extranjeras del doble en comparación con las españolas (18). Esto nos lleva a pensar que si las mujeres españolas tienen menos hijos y se les practica más TFNI es porque tienen alguna característica que les predispone a tener un resultado de mayor riesgo para los cribados o bien una característica que indique TFNI directamente (como tener más de 35 años y menos de 20 semanas sin cribados). Por ello, se analiza la muestra en función de las distintas variables que pueden explicar este fenómeno.

El análisis estadístico de T Student para muestras independientes compara las españolas y las extranjeras en función de la variable edad (cuyo estadístico se expresa en el apartado 7.3.2). Este análisis arrojó un resultado $p=0.007$ con lo cual se concluye que hay diferencias significativas en función de la edad en el grupo de las extranjeras y de las españolas. Esto reafirma que nuestra muestra es muy parecida a la población ya que, en España, según el INE, se registra una edad materna de las mujeres autóctonas en una media de 32,38 años y 32,48 años para 2015 y 2016 respectivamente. Mientras que la edad materna de las mujeres extranjeras se sitúa en una media de 29,42 años y 29,55 años para 2015 y 2016 respectivamente (19). Diversos estudios han explicado esta diferencia debido a que el patrón de fecundidad de las mujeres extranjeras es diferente al de las mujeres españolas. Las mujeres extranjeras en España tienen una mayor número de gestaciones y una edad de gestación mucho más temprana que las españolas (20). Este patrón puede estar asociado a diferencias culturales, sociales y religiosas entre otras. Esto nos lleva a concluir que, si las mujeres extranjeras quedan embarazadas a una edad más temprana, los resultados del CCPT pueden arrojar riesgos menores ya que la edad gestacional ejercería un “factor protector” sobre las mujeres de este grupo.

Esto podría explicar que, aunque la natalidad es mayor en este grupo, representan solo el 30% de las mujeres a las que le realizamos el TFNI.

Siguiendo este planteamiento, comparamos el grupo de españolas con el grupo de extranjeras en función de la indicación primaria bajo la cual se realizó el TFNI. Según el análisis estadístico de Chi cuadrado en el cual se comparan las españolas y las extranjeras en función de la indicación primaria (cuyo estadístico se expresa en el apartado 7.3.1.) arrojo un resultado $p=0,25$ que nos dice que hay diferencias significativas en función de la indicación primaria en el grupo de las extranjeras y de las españolas. Para analizar este apartado con más detenimiento tenemos que determinar en qué tipo de indicación hay diferencias más significativas. Vemos diferencias en el grupo de “> 35 años y edad gestacional < de 20 semanas sin cribados”. Esta condición es una indicación directa de TFNI ya que la inclusión en los “cribados clásicos” del primer trimestre y segundo trimestre de la gestación quedan sobrepasados dada la avanzada edad gestacional y tener más de 35 años se considera un riesgo añadido de cromosomopatías. Es por ello que a este tipo de pacientes se les ofrece el TFNI directamente según el protocolo de Aragón actualizado en el año 2016(8).

Cuando analizamos el grupo de pacientes a las que se realiza el TFNI bajo esta indicación según el apartado 7.2.1 “+ 35 sin cribados”, nos encontramos con que de 14 mujeres a las que se les practicó el TFNI bajo esta indicación, 6 de estas mujeres eran españolas y los 8 restantes extranjeras. Las españolas forman un 42,9% de total de este subgrupo. No obstante, en proporción al total de las pacientes españolas a las que se les realiza el TFNI, este porcentaje es pequeño. Sin embargo, las extranjeras por su parte ocupan el 57,1 % restante y esta proporción es más significativa en el total de mujeres extranjeras. En este subgrupo de pacientes hay 9 pacientes con edad gestacional mayor de 20 semanas en cuyo caso quedaría como alternativa correcta (según el protocolo de actuación) realizarles una prueba invasiva. A estas pacientes se les ha realizado el TFNI a manera de “cribado compasivo” ya que tampoco cumplen criterios de técnica invasiva. El resultado del TFNI en estas pacientes fueron todas negativas, de tal manera que evitamos una técnica invasiva innecesaria y las complicaciones que conllevan.

Las diferencias restantes en el resto de las indicaciones primarias vienen explicadas por el número de españolas y extranjeras y por tanto el alto porcentaje de españolas en todas ellas. Analizando la bibliografía vemos que este fenómeno no solo pasa en nuestra muestra, sino también en diversos estudios en todo el territorio español. En un estudio descriptivo realizado en Almería se analizaron 1874 mujeres españolas y 1874 mujeres extranjeras en cuanto a su control gestacional. Uno de los resultados de este estudio que más información y clarividencia aporta al nuestro es que la primera consulta del embarazo de las mujeres extranjeras se produjo de forma más tardía con una media de 17,8 semanas ± 10 mientras que las españolas en una media de 11,2 semanas $\pm 5,4$ (21).

Revisando la literatura sobre los aspectos antropológicos de este tema, encontramos diversos estudios que explican las razones por las cuales las mujeres inmigrantes tienen un peor control global de la gestación respecto a las españolas. En un estudio descriptivo realizado en el Hospital Santa Ana (Motril, Granada), se han analizado todas las mujeres extrajeras atendidas en el año 2011, y de ellas se han recabado diversos datos respecto a su control gestacional. De los datos socio culturales más destacables que pueden influir en este aspecto son el bajo nivel educativo de las mujeres extranjeras respecto a las españolas (en este estudio anteriormente mencionado 60% de ellas no tienen ningún tipo de estudio y solo 12% estudios universitarios) y un proceso de integración dificultoso en el sistema de salud ya que en sus países de origen no tienen estos servicios y además perciben su salud como buena. Otro factor crucial es la barrera idiomática que impide la correcta adhesión de las pacientes a un protocolo de control de la gestación (22).

Por último, en el grupo de españolas y extranjeras analizamos cómo se comporta la variable resultado. Realizamos igualmente el estadístico de Chi cuadrado expresado en el apartado 7.2.2 y con una $p=0,425$ nos dice que no hay diferencias significativas, por lo cual podemos concluir que un resultado concreto del TFNI no prevalece claramente en ninguno de los dos grupos.

También se analizaron estos dos grupos en función del resultado del TFNI para ver si tenía una prevalencia especial en alguno de ellos. Según el análisis de U de Mann-Whitney, se llegó a la conclusión que no hay diferencias significativas y que el resultado en ambos grupos se distribuye de una forma homogénea.

En uno de los análisis estadísticos analizamos por medio de T-student para datos apareados los resultados del CCPT21 vs la reevaluación, vemos que hay una reducción del riesgo de media menor en 1526,738. Para la reevaluación se precisa una ecografía muy detallada. No podemos obviar la dificultad de la técnica ecográfica y la ardua experiencia que requeriría una correcta reevaluación ya que debe tener en cuenta las impedancias de distintos flujos fetales, así como una morfología fetal precisa.

Revisando con los expertos, en nuestro medio esta práctica esta desaconsejada ya que anteriormente, las pacientes venían con riesgos iniciales superiores a los de la reevaluación, por lo que, en algunos servicios de ginecología de Aragón, se tomaba en cuenta el valor de la reevaluación y no del CCPT21. De esta manera, una mujer que tenía inicialmente un riesgo intermedio con indicación de TFNI pasaba a riesgo bajo con lo cual se indicaba un control normal de la gestación. Debido a esta actuación, al disminuir el riesgo de cada paciente disminuye la sensibilidad del post-test aumentando la tasa de

falsos negativos. Es por ello que lamentablemente en nuestro medio se dieron 6 casos de T21 que pasaron desapercibidos.

En nuestra muestra, estos datos están reflejados solo en 61 pacientes en el periodo inicial del estudio y fundamentalmente a modo de curiosidad. Todas las pacientes de esta muestra se han hecho el TFNI. Una vez finalizada la reflexión acerca de los resultados hallados tras el análisis de las variables entre los dos grupos españolas y extranjeras, reflexionaremos sobre la información que hemos obtenido del TFNI y como se interpretan.

El TFNI es una prueba muy específica y muy sensible con una tasa muy baja de falsos positivos (5). En nuestra muestra la principal indicación primaria para la realización del TFNI es un resultado de CCPT entre 1/50-1/1000. Este CCPT es una prueba con mucha sensibilidad, pero con muy poca especificidad. Esto explica que de los 543 TFNI realizados en el periodo de estudio bajo esta indicación solo 1 haya salido positivo de alto riesgo para T21, en concreto en el subgrupo de $> 1/50$ y $< 1/300$. De los 38 TFNI realizados bajo la indicación primaria CC2T entre 1/50-1/1000, 1 ha salido positivo de alto riesgo para T21. De los 25 TFNI realizados bajo la indicación primaria de integrado bioquímico $< 1/1000$ ha salido positivo de alto riesgo para T18. Todos los TFNI realizados con resultados de altos riesgos, han tenido que ser confirmados por una técnica invasiva que efectivamente, corroboró la información dada por el test. Es por ello que es nuestra muestra la tasa de detección es del 100%.

Hay otro grupo de nuestra muestra a las cuales se les realizó el TFNI cuando estaba fuera de protocolo. Este subgrupo de pacientes está compuesto por 56 pacientes: 23 se han realizado por un CCPT entre 1/1000 y 1/3000 + otros factores. Analizando detalladamente los casos vemos que en su mayoría tenían riesgos inferiores a los 1/1100 por lo cual escapaban del protocolo por muy poco y además contaban con marcadores ecográficos presuntamente compatibles como ductus venoso patológico, hueso nasal ausente, o incluso familiares de segundo grado de cromosomopatías. De estos 23 TFNI realizados todos han arrojado resultados de bajo riesgo.

Por otro lado, en el grupo de pacientes de fuera de protocolo, hay 22 pacientes que denegaron técnica invasiva y se les realizó el TFNI. De estos 22 TFNI, han salido 2 positivos de alto riesgo para T21 y 1 positivo de alto riesgo para T13. Los 19 restantes han arrojado resultados de bajo riesgo. Esta información es fundamental en nuestro análisis ya que nos lleva a reflexionar sobre la posible necesidad de la incorporación del TFNI antes de la realización de la técnica invasiva. Las 19 pacientes que denegaron la técnica invasiva y el TFNI ha resultado ser de bajo riesgo, les hemos evitado el estrés de la técnica invasiva, así como las complicaciones materno-fetales que pueden ser desencadenadas por la misma.

Revisando la bibliografía sobre este resultado, nos encontramos unos resultados similares a los nuestros. En el estudio de S.Chetty et al.(4), se demuestra que, en Estados Unidos, las mujeres prefieren la realización del TFNI antes que la técnica invasiva cuando los cribados iniciales han arrojado un resultado de alto riesgo. También refleja la significativa disminución de las técnicas invasivas desde la implementación del mismo. En Inglaterra, varios estudios (23) demuestran que tanto las mujeres como los profesionales de la salud prefieren test con un bajo riesgo de aborto, por lo que asumimos que la consideración con la salud fetal tiene un peso crucial en la toma de decisiones tanto de screening e incluso terapéuticas. Esto sugiere la necesidad de informar correctamente a las pacientes sobre las alternativas de cribados existentes además de las implicaciones y repercusiones que tienen los resultados que arrojan los distintos test. Igualmente, se prefiere un test que puedan dar una formación precisa y de la manera más inocua posible.

Finalmente, en función a todos los resultados obtenidos a lo largo de este estudio, podemos concluir que en el futuro cercano el TFNI tomará más protagonismo en el cribado de cromosomopatías y que sus indicaciones serán más amplias ya que su utilización en la práctica clínica sólo ofrece ventajas en todos los aspectos tanto para la gestante, para el feto, para el personal sanitario y para el sistema nacional de salud.

9. CONCLUSIONES

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio epidemiológico descriptivo, retrospectivo, observacional, no intervencionista de 734 pacientes a las que se les realizó el TFNI concluimos que:

- Las variables sociodemográficas en nuestra muestra son equiparables a la de la población española en el momento actual.
- Existencias diferencias significativas entre las mujeres españolas y las mujeres extranjeras en nuestro estudio en función de la edad y de la indicación del TFNI.
- No existen diferencias significativas en el resultado del TFNI en función de la nacionalidad, pero si en la indicación primaria siendo más prevalente en las de fuera de protocolo.
- La principal indicación primaria para la realización del TFNI en nuestro estudio fue un resultado del cribado combinado de primer trimestre entre 1/50- 1/1000.
- El TFNI es el mejor método de cribado diagnóstico para la cromosomopatía T21 en el momento actual. No obstante, su coste excesivo comparado con el cribado combinado del primer y segundo trimestre lo dejan relegado a una estrategia de cribado para una población con un riesgo seleccionado.
- La realización del TFNI como alternativa a mujeres que deniegan la técnica invasiva o que han sobrepasado la edad de gestación para realizar los cribados habituales, disminuye la realización innecesaria de técnicas invasivas.
- La implementación del TFNI rutinariamente antes de la realización de técnica invasiva por la indicación primaria de alto riesgo en el cribado combinado disminuiría la realización de técnicas invasivas gracias a su alta especificidad y alto valor predictivo negativo.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | Anomalías congénitas [Internet]. WHO. World Health Organization; 2015 Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>
2. Carreras E, Fortuny A, Gonzáles de Agüero Laborda R, Lopez Ramón y Cajal C, Galindo A. Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. Diagnóstico Prenat [Internet]. abril de 2013 24(2):57-72. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173412712001059>
3. Esparza Garcia E, Cardenas Conejo A, Huicochea Montiel JC. Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. Rev Mex Pediatr [Internet]. 2017;84:30-9. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp171g.pdf>
4. Chetty S, Garabedian MJ, Norton ME. Uptake of noninvasive prenatal testing (NIPT) in women following positive aneuploidy screening. Prenat Diagn [Internet]. junio de 2013 ;33(6):542-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592525>
5. Hernandez Gómez M, Ramírez Arroyo E, Meléndez Hernández R, Garduño Zarazúa LM, Mayén Molina DG. Prueba prenatal no invasiva (NIPT) en sangre materna a través de secuenciación masiva paralela (MPS) experiencia inicial en mujeres mexicanas y revisión de la bibliografía. Ginecol Obs Mex [Internet]. 2015;83:277-228. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2015/gom155c.pdf>
6. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, Kosinski P, Nicolaidis KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]. 1 de marzo de 2013;41(3):247-61. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.12364>
7. Carrillo Badillo MP, González Pérez I, Conde Malde JF. Traslucencia nucal aumentada y cariotipo normal. Manejo y resultados [Internet]. Disponible en: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/curso2012_mmf_06_traslucencia_nucal_aumentada.dra_carrillo.pdf
8. Gonzáles de Agüero Laborda R, Lerma Puerta D, Corbacho Malo M, Revilla López C. Protocolo regional de diagnóstico prenatal de defectos congenitos. Nueva estrategia para la detección de aneuploidias fetales. España; 2016.
9. Lo YMD, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AMZ, Hjelm NM. Rapid Clearance of Fetal DNA from Maternal Plasma. Am J Hum Genet [Internet]. 1999;64:218-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1377720/pdf/9915961.pdf>
10. New MI, Tong YK, Yuen T, Jiang P, Pina C, Chan KCA, et al. Noninvasive Prenatal Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia Using Cell-Free Fetal DNA in Maternal Plasma. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1 de junio de 2014;99(6):E1022-30. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-1118>
11. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaidis KH, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obs Gynecol [Internet]. 2015;45:249-66. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/uog.14791/asset/uog14791.pdf;jsessionid=E9D5CEFD696748F5C1DE94229BD54377.f01t03?v=1&t=jesq2dvh&s=4>

- 12c7c50aa64409d87b8e1af7f1ae9e013c27a96
12. García Pérez L, Ferrer Rodríguez J, Pino Sedeño T, Álvarez de la Rosa Rodríguez M, Imaz Iglesia I, Toledo Chávarri A, Bayón Yusta JC, Valcárcel Nazco C, Brito García N, Cuéllar Pompa L, Ramos García V SAP. Análisis de ADN fetal en sangre materna para la detección de trisomías 21, 18 y 13 [Internet]. 2016 Disponible en: http://www.redets.msssi.gob.es/documentos/SESCS_2016_CPNI_trisomias21_18_13.pdf
 13. Ratko T, Chopran RD. Noninvasive Prenatal Cell-Free Fetal DNA-Based Screening for Aneuploidies Other Than Trisomy 21. Blue Cross Blue Shiel Assoc [Internet]. 2014;29(7). Disponible en: <http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/>
 14. Bescós Santana EM. Prevalencia, Incidencia y diagnóstico prenatal de defectos congénito en el área sanitaria III de Zaragoza [Internet]. Univesidad de Zaragoza; 2010. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/16916/files/TESIS-2014-086.pdf>
 15. Alvarado H, Batanero c. Significado del teorema central del limite en textos universitarios de probabilidad y estadística. Estud pedagógicos [Internet]. 2008 ;34(2):7-28. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-07052008000200001&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 16. Instituto Nacional de Estadística INE. Nacimientos por tipo de parto, tiempo de gestación y grupo de edad de la madre [Internet]. INE. 2015. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e301/nacim/a2015/l0/&file=01011.px>
 17. Instituto Aragonés de Estadística. Datos básicos de las mujeres en Aragón [Internet].2017. Disponible en: www.aragon.es/iaest
 18. Instituto Nacional de Estadística INE. Tasa de natalidad según nacionalidad [Internet]. INE. 2016. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1382>
 19. Instituto Nacional de Estadística INE. Edad Media a la Maternidad por nacimiento según nacionalidad [Internet]. INE. 2017. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1579>
 20. Ngel M, Ferná Ndez L, Bueno-Cavanillas A. La fecundidad en España, 1996–2006: mujeres de nacionalidad extranjera frente a españolas: foreign versus spanish women. Fertil Spain [Internet]. 2009;67-71. Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S021391110900185X/1-s2.0-S021391110900185X-main.pdf?_tid=ebec6f64-f1fc-479b-8375-65ee04cb7649&acdnt=1523274741_dea8f445a900cb5c97355e7cdd50776a
 21. Manzanares Galán S, López Gallego MF, Hernández TG, García NM, Ventoso FM. Resultados del mal control del embarazo en la población inmigrante. Progresos en Obstet y Ginecol. 2008;51(4):215-23.
 22. Valverde Pareja M, Ortiz Zurita A, Martín Márquez A, Ruiz Mateos AM, Jerónimo Franco I, Martínez de la Ossa R, et al. Atención en el parto en la mujer inmigrante; características sociodemográficas y de comportamiento en función de la procedencia de la paciente. Clin Invest Ginecol Obstet [Internet]. 2015;42(2):50-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2013.10.007>
 23. Hill M, Fisher J, Chitty LS, Morris S. Women’s and health professionals’ preferences for prenatal tests for Down syndrome: a discrete choice experiment

to contrast noninvasive prenatal diagnosis with current invasive tests. *Genet Med* [Internet]. 30 de noviembre de 2012;14(11):905-13. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/gim201268>

11. ANEXOS

Anexo 1: ADN fetal en sangre materna. Información diagnóstica actual.

| INFORMACIÓN DNA FETAL | EJEMPLOS |
|---------------------------------------|--|
| Determinación de sexo | <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades ligadas al X: hemofilia, distrofia muscular de Duchenne. • Prevención de virilización en fetos en riesgo de hiperplasia suprarrenal congénita, tratamiento solo fetos femeninos. |
| Determinación RH fetal | <ul style="list-style-type: none"> • Uso racional y eficiente de la inmunoglobulina anti D en madres Rh negativas no sensibilizadas • Asesoramiento a madres Rh negativas sensibilizadas. |
| Diagnóstico de enfermedades genéticas | <ul style="list-style-type: none"> • Búsqueda de alelos paternos en enfermedades autosómicas recesivas: Fibrosis quística, talasemia... • Búsqueda de mutaciones dominante de origen paterno o mutaciones de novo... |

Anexo 2: evaluación económica del coste de la técnica invasiva en comparación con el TFNI

| PARÁMETRO | VALOR CASO BASE | FUENTE |
|---|-----------------|--|
| Coste del análisis del cariotipo en el líquido amniótico | 335€ | Tarifas de precios públicos de servicios sanitarios: baleares, canarias, Cantabria, país vasco |
| Coste del análisis del cariotipo en muestras de BCV | 411€ | |
| Coste promedio de una prueba invasiva incluido el cariotipo | 600€ | |
| Coste de un día de ingreso en ginecología | 570€ | Tarifas de precios públicos de servicios sanitarios: Aragón, Asturias, Baleares... |
| Coste del TFNI (incluye todo menos la extracción) | 289€ | Precio ofertado por el laboratorio ganador del concurso en Cantabria. |

Anexo 3: Codificación en el SPSS**RESULTADO TFNI**

1. Bajo riesgo
2. Alto riesgo T21
3. Alto riesgo T18
4. Alto riesgo T13
5. Alto riesgo aneuploidia sexual
6. Microdelección genética
7. Muestra insuficiente
8. Finalmente, no acudió a realizarlo

INDICACION PRIMARIA

1. CC > 1/300
2. CC 1/300 – 1000
3. C2T > 1/300
4. C2T 1/300 – 1000
5. INTEGRADO > 1/1000
6. SONOGRAMA > 1/1000
7. ANTECEDENTE T21
8. ANTECEDENTE T18
9. ANTECEDENTE T13
10. +38 C2T TRIPLE
11. +40 C2T CUADRUPLE
12. +35 SIN CRIBADOS
13. FUERA DE PROTOCOLO

PROCEDENCIA

1. HCU Zaragoza
2. Inocencio Jiménez
3. Tarazona
4. Ejea de los caballeros
5. Calatayud
6. Jaca
7. Privada

NACIONALIDAD MATERNA

1. España
2. No
3. Ecuador
4. Rumania
5. Marruecos
6. Albania
7. Ucrania
8. Argelia
9. Guatemala
10. Gambia
11. Siria
12. Colombia
13. China
14. Senegal
15. Nicaragua

16. Brasil
17. Polonia
18. Alemania
19. Argentina
20. Bulgaria
21. Honduras
22. Cabo Verde
23. Portugal
24. Guinea Ecuatorial
25. Republica Dominicana
26. Nigeria
27. Perú
28. Paraguay
29. Ghana
30. Cuba
31. Rusia
32. Mali
33. Guinea Bisau
34. Venezuela
35. Sahara Occ
36. El Salvador
37. Italia
38. Burkina Fasso
39. Tunez
40. Pakistan
41. Egipto
42. Guinea
43. Palestina
44. Chile

Anexo 4: Tablas unificadas con la indicación primaria por la cual se realiza el TFNI**INDICACION PRIMARIA DEL TFNI**

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje acumulado |
|--------------------|------------|------------|----------------------|
| CC>1/300 | 200 | 27,2 | 7,2 |
| CC1/300-1/1000 | 353 | 48,1 | 75,3 |
| C2T>1/300 | 16 | 2,2 | 77,5 |
| C2T>1/300-1/1000 | 22 | 3,0 | 80,5 |
| INTEGRADO>1/1000 | 25 | 3,4 | 83,9 |
| SONOGRAMA>1/1000 | 26 | 3,5 | 87,5 |
| ANTECEDENTE T21 | 12 | 1,6 | 89,1 |
| ANTECEDENTE T18 | 4 | 0,5 | 89,6 |
| ANTECEDENTE T13 | 3 | 0,4 | 90,1 |
| +38 C2T TRIPLE | 2 | 0,3 | 90,3 |
| +40 C2T CUADRUPLE | 1 | 0,1 | 90,5 |
| +35 SIN CRIBADOS | 14 | 1,9 | 92,4 |
| FUERA DE PROTOCOLO | 56 | 7,6 | 100,0 |

Anexo 5: Distribución de indicación primaria para cada año con su correspondiente proporción respecto a la estimación del total de nacidos en el HCU

INDICACION PRIMARIA DEL TFNI 2015

| | Frecuencia indicación | Porcentaje TFNI | Porcentaje de nacidos | Nacidos HCU |
|--------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-------------|
| Válido CC>1/300 | 58 | 48,3 | 3,4 | |
| CC1/300-1/1000 | 44 | 36,7 | 2,6 | |
| C2T>1/300 | 1 | 0,8 | 0,1 | |
| C2T>1/300-1/1000 | 6 | 5,0 | 0,4 | |
| INTEGRADO>1/1000 | 1 | 0,8 | 0,1 | |
| SONOGRAMA>1/1000 | 1 | 0,8 | 0,1 | |
| ANTECEDENTE T21 | 1 | 0,8 | 0,1 | |
| ANTECEDENTE T18 | 2 | 1,7 | 0,1 | |
| +35 SIN CRIBADOS | 1 | 0,8 | 0,1 | |
| FUERA DE PROTOCOLO | 5 | 4,2 | 0,3 | |
| Total | 120 | 100,0 | 7,1 | 1700 |

INDICACION PRIMARIA DEL TFNI 2016

| | Frecuencia | Porcentaje TFNI | Porcentaje de nacidos | Nacidos HCU |
|--------------------|------------|-----------------|-----------------------|-------------|
| Válido CC>1/300 | 56 | 20,7 | 2,6 | |
| CC1/300-1/1000 | 132 | 48,7 | 6,2 | |
| C2T>1/300 | 9 | 3,3 | 0,4 | |
| C2T>1/300-1/1000 | 10 | 3,7 | 0,5 | |
| INTEGRADO>1/1000 | 14 | 5,2 | 0,7 | |
| SONOGRAMA>1/1000 | 9 | 3,3 | 0,4 | |
| ANTECEDENTE T21 | 4 | 1,5 | 0,2 | |
| ANTECEDENTE T13 | 1 | 0,4 | 0,0 | |
| +38 C2T TRIPLE | 2 | 0,7 | 0,1 | |
| +35 SIN CRIBADOS | 8 | 3,0 | 0,4 | |
| FUERA DE PROTOCOLO | 26 | 9,6 | 1,2 | |
| Total | 271 | 100,0 | 12,6 | 2143 |

INDICACION PRIMARIA DEL TFNI 2017

| | Frecuencia | Porcentaje TFNI | Porcentaje de nacidos | Nacidos HCU |
|--------------------|------------|-----------------|-----------------------|-------------|
| Válido CC>1/300 | 78 | 25,6 | 3,7 | |
| CC1/300-1/1000 | 153 | 50,2 | 7,3 | |
| C2T>1/300 | 4 | 1,3 | 0,2 | |
| C2T>1/300-1/1000 | 6 | 2,0 | 0,3 | |
| INTEGRADO>1/1000 | 10 | 3,3 | 0,5 | |
| SONOGRAMA>1/1000 | 16 | 5,2 | 0,8 | |
| ANTECEDENTE T21 | 6 | 2,0 | 0,3 | |
| ANTECEDENTE T18 | 2 | 0,7 | 0,1 | |
| ANTECEDENTE T13 | 1 | 0,3 | 0,0 | |
| +40 C2T CUADRUPLE | 1 | 0,3 | 0,0 | |
| +35 SIN CRIBADOS | 4 | 1,3 | 0,2 | |
| FUERA DE PROTOCOLO | 24 | 7,9 | 1,1 | |
| Total | 305 | 100,0 | 14,5 | 2100 |

INDICACION PRIMARIA DEL TFNI 2018

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje nacidos | Nacidos HCU |
|--------------------|------------|------------|--------------------|-------------|
| Válido CC>1/300 | 8 | 17,0 | 0,4 | |
| CC1/300-1/1000 | 24 | 51,1 | 1,1 | |
| C2T>1/300 | 2 | 4,3 | 0,1 | |
| ANTECEDENTE T21 | 1 | 2,1 | 0,0 | |
| ANTECEDENTE T13 | 1 | 2,1 | 0,0 | |
| +35 SIN CRIBADOS | 1 | 2,1 | 0,0 | |
| FUERA DE PROTOCOLO | 1 | 2,1 | 0,0 | |
| Total | 47 | 100,0 | 2,2 | 2121 |

Anexo 6: Tabla de contingencia españolas vs extranjeras en función de la indicación.

Tabla cruzada INDICACION PRIMARIA DEL TFNI*ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS

| | | ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | | | |
|------------------------------|--------------------|--------------------------------------|------------|--------|--------|
| | | ESPAÑOLA | EXTRANJERA | Total | |
| INDICACION PRIMARIA DEL TFNI | CC>1/300 | Recuento | 135 | 65 | 200 |
| | | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | 26,0% | 30,2% | 27,2% |
| | CC1/300-1/1000 | Recuento | 262 | 91 | 353 |
| | | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | 50,5% | 42,3% | 48,1% |
| | C2T>1/300 | Recuento | 9 | 7 | 16 |
| | | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | 1,7% | 3,3% | 2,2% |
| | C2T>1/300-1/1000 | Recuento | 15 | 7 | 22 |
| | | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | 2,9% | 3,3% | 3,0% |
| | INTEGRADO>1/1000 | Recuento | 18 | 7 | 25 |
| | | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | 3,5% | 3,3% | 3,4% |
| | SONOGRAMA>1/1000 | Recuento | 15 | 11 | 26 |
| | | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | 2,9% | 5,1% | 3,5% |
| | ANTECEDENTE T21 | Recuento | 11 | 1 | 12 |
| | | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | 2,1% | 0,5% | 1,6% |
| | ANTECEDENTE T18 | Recuento | 1 | 3 | 4 |
| | | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | 0,2% | 1,4% | 0,5% |
| | ANTECEDENTE T13 | Recuento | 2 | 1 | 3 |
| | | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | 0,4% | 0,5% | 0,4% |
| | +38 C2T TRIPLE | Recuento | 1 | 1 | 2 |
| | | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | 0,2% | 0,5% | 0,3% |
| | +40 C2T CUADRUPLE | Recuento | 0 | 1 | 1 |
| | | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | 0,0% | 0,5% | 0,1% |
| | +35 SIN CRIBADOS | Recuento | 6 | 8 | 14 |
| | | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | 1,2% | 3,7% | 1,9% |
| | FUERA DE PROTOCOLO | Recuento | 44 | 12 | 56 |
| | | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | 8,5% | 5,6% | 7,6% |
| Total | | Recuento | 519 | 215 | 734 |
| | | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Anexo 7: Tabla de contingencia españolas vs extranjeras en función de su resultado**Tabla cruzada resultado del TFNI*ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS**

| resultado del TFNI | | | ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | | Total |
|-----------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------|------------|--------|
| | | | ESPAÑOLA | EXTRANJERA | |
| BAJO RIESGO | Recuento | | 501 | 207 | 708 |
| | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | | 98,8% | 97,6% | 98,5% |
| ALTO RIESGO T21 | Recuento | | 2 | 2 | 4 |
| | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | | 0,4% | 0,9% | 0,6% |
| ALTO RIESGO T18 | Recuento | | 0 | 1 | 1 |
| | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | | 0,0% | 0,5% | 0,1% |
| ALTO RIESGO T13 | Recuento | | 1 | 0 | 1 |
| | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | | 0,2% | 0,0% | 0,1% |
| MUESTRA INSUFICIENTE | Recuento | | 2 | 2 | 4 |
| | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | | 0,4% | 0,9% | 0,6% |
| FINALMENTE NO ACUDIO A REALIZARLO | Recuento | | 1 | 0 | 1 |
| | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | | 0,2% | 0,0% | 0,1% |
| Total | Recuento | | 507 | 212 | 719 |
| | % dentro de ESPAÑOLAS VS EXTRANJERAS | | 100,0% | 100,0% | 100,0% |