



## Estudio de coste-efectividad del cribado combinado del síndrome de Down en el primer trimestre de gestación

Tapia Lanuza A  
Servicio de Análisis Clínicos, Hospital de Barbastro.  
atapia@salud.aragon.es

### Resumen

*Introducción y objetivo:* El síndrome de Down representa el trastorno cromosómico prenatal más frecuente. En los últimos años se ha impulsado la aplicación de pruebas de cribado para esta cromosomopatía basadas en la determinación de marcadores bioquímicos o ecográficos. En el Hospital de Barbastro venimos realizando desde el año 1995 el Test Doble del segundo trimestre y, a partir de junio de 2008, hemos implantado el cribado combinado del primer trimestre.

El objetivo de este trabajo es hacer un estudio de coste-efectividad del nuevo procedimiento con respecto al anterior.

*Método:* Se analizan los casos de nuestras propias bases de datos para obtener los porcentajes de acceso a las diversas alternativas del cribado y la tasa de falsos positivos en ambos procedimientos.

Para el estudio de la efectividad se ha valorado la relación entre los casos de síndrome de Down confirmados para cada estrategia de cribado, con el número de pérdidas fetales si se realizase amniocentesis a todos los casos positivos durante el cribado.

El estudio de costes se limita a los costes directos sanitarios de las diversas alternativas de cribado. No se incluyen los costes indirectos, tales como gastos de desplazamiento de las gestantes u otros de muy difícil cuantificación. Los precios aplicados a los análisis están basados en la estimación real de los costes de nuestro laboratorio para cada prueba realizada.

*Resultados:* La aplicación del cribado combinado produce una reducción muy marcada del número de amniocentesis, con la consiguiente reducción de las pérdidas fetales.

Con el método de cribado combinado se obtiene una relación síndrome de Down confirmados/pérdida fetal de 2,2 frente al 0,9 que se obtiene con el test del segundo trimestre.

*Conclusiones:* Del estudio de costes se deduce que, desde el punto de vista del laboratorio, el cribado combinado supone un gasto mayor. Sin embargo, si se analiza todo el cribado en conjunto esta alternativa es más económica y más coste efectiva con un ahorro por Síndrome de Down detectado de aproximadamente 20 000 €.

*Palabras clave:* Efectividad, Cribado, Síndrome de Down.

## **Study cost-effectiveness of combined screening for Down syndrome in the first quarter of pregnancy**

### **Abstract**

*Introduction y objective:* Down syndrome is the most frequent prenatal chromosomal disorder. In recent years, has been promoted the application of screening tests based on the determination of biochemical and echographic markers. We have been doing since 1995 the double test of the second quarter, from June 2008 we introduced the first trimester combined screening.

The aim of this work is to study the cost-effectiveness of the new procedure compared to the previous.

*Methods:* We analyzed the cases of our own databases to obtain the percentages of access to screening alternatives and the rate of false positives.

To study the effectiveness, we evaluate the relationship between Down syndrome cases confirmed for each screening strategy with the number of fetal losses, if amniocentesis is being performed on all positive cases during screening.

The cost study is limited to the direct healthcare costs of both screening alternatives, does not include indirect costs, such as travel expenses for pregnant women or others very difficult to quantify. The prices of the analysis are based on the real estimate of our laboratory for each test.

*Results:* The application of combined screening produces a sharp reduction in the number of amniocentesis, with a consequent reduction of fetal losses.

With the combined screening method you obtain a confirmed Down syndrome/fetal loss ratio of 2.2 compared to 0.9 obtained with the second quarter test.

*Conclusions:* The cost study shows that, from the standpoint of the laboratory, the combined screening is a major expense. However, if you look around the whole screening this alternative is cheaper and more effective savings per Down syndrome detected around 20,000 €

*Keywords:* Effectiveness, Screening, Down syndrome.

## Introducción

El síndrome de Down (SD) representa el trastorno cromosómico más frecuente. Se asocia a una combinación de malformaciones que afectan a diferentes órganos y aparatos, siendo la patología más frecuente la cardiopatía congénita, que se presenta en el 40%-50% de los afectados y aumenta claramente el riesgo de mortalidad precoz.

En más del 90% de los casos se trata de una alteración cromosómica por trisomía del cromosoma 21 producida por la no-disyunción durante la meiosis. Aproximadamente un 5% está causado por traslocación entre el cromosoma 21 y otro cromosoma que suele ser el 14 o el 22; entre el 1 y el 3% de los casos presenta un mosaicismo. No existen diferencias fenotípicas entre los diferentes tipos de síndrome de Down. Afecta más a los varones con una relación entre sexos de 4/3.

La trisomía puede ser heredada o de novo. El riesgo de tener un hijo con este síndrome aumenta a medida que avanza la edad de la gestante, de forma que entre los 20 y 24 años el riesgo es de 1/1500, mientras que a los 48 años, el riesgo es de 1/20.

La estimación de la prevalencia del SD no es fácil, ya que para su cálculo es necesario conocer no solo el número de nacidos vivos, abortos inducidos y mortinatos, sino también los abortos espontáneos (alrededor del 30% de los embriones con trisomía 21 abortan espontáneamente) sobre los cuales es difícil obtener información fiable. El Instituto de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III estima una prevalencia entre 1/400 a 1/2000 recién nacidos. El informe anual de 2002 del International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems considera una frecuencia de 0,8 por 1000 en el Estado español. Según los datos del Re-

gistro de Anomalías Congénitas del País Vasco (RACAV) la tasa de prevalencia para el SD en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) se estima en 2,5 por 1000 nacidos. En resumen, se puede aceptar que en España la prevalencia puede estar entre el 0,5 y el 2,5 por 1000.

El SD se asocia muy frecuentemente a una discapacidad psíquica, social y física importante y carece de tratamiento curativo específico. Es por ello, que las medidas preventivas tienen en esta enfermedad una especial relevancia enfocándose las acciones en Salud Pública hacia la prevención: prevención primaria (evitar que el SD se produzca), secundaria (detección precoz del SD) y terciaria (adecuada adaptación social del SD).

La prevención primaria se basa en el caso del SD, en la información a las parejas sobre el riesgo de malformaciones congénitas asociadas a la edad avanzada o a los antecedentes de los progenitores. Actualmente el porcentaje de mujeres gestantes por encima de los 35 años en el Estado español es de aproximadamente el 30%. El aumento progresivo en los últimos años de la edad media de las gestantes va asociado a una alta frecuentación de las técnicas de reproducción asistida, a una alta tasa de prematuridad así como una alta tasa de gestaciones que presentan malformaciones congénitas.

En cuanto a la prevención secundaria del SD, la realización del diagnóstico prenatal es importante para ofrecer información y alternativas a los padres cuando se detecta un defecto congénito que puede comprometer gravemente la supervivencia o la calidad de la vida de su descendencia.

El diagnóstico prenatal de las cromosomopatías se inició a finales de la década de los años 50, cuando tras la demos-

tracción de la posibilidad de cultivar las células presentes en el líquido amniótico y de determinar en ellas el cariotipo, se diagnosticó por primera vez un SD. Desde entonces, a la amniocentesis se han sumado otras técnicas como la biopsia de vellosidades coriales (BVC) o la cordocentesis, que permiten la obtención de tejido fetal para su análisis genético. Estos procedimientos, aunque proporcionan un diagnóstico de certeza, conllevan ciertos riesgos. Entre estos destaca el riesgo de pérdida fetal, ya que la aplicación de la amniocentesis, por ejemplo, aumenta el riesgo de pérdida fetal basal (2% en población de bajo riesgo) en un 1% adicional.

El riesgo añadido inherente a estas técnicas invasivas ha llevado a la necesidad de establecer indicaciones precisas para las mismas. Dado que el riesgo de SD se incrementa con la edad materna, este fue el primer criterio usado para seleccionar la población de riesgo tributaria de ser sometida a amniocentesis. El "punto de corte" de edad materna se consensuó en la década de los 70 en 35 años aproximadamente, teniendo en cuenta la relación entre el riesgo de gestación afectada con SD y el riesgo de pérdida fetal debida al procedimiento.

Esta aproximación basada exclusivamente en el riesgo a priori determinado por la edad materna, da lugar a que muchos casos de Down no sean diagnosticados ya que solo el 30% de los embarazos asociados a SD ocurren en mujeres mayores de 35 años.

En los últimos años, los resultados de recientes estudios prospectivos han impulsado la aplicación de pruebas de cribado prenatal basadas en la determinación de marcadores bioquímicos o ecocardiográficos.

Mediante el cribado bioquímico, el riesgo de una gestante de tener un feto afectado por el SD se estima midiendo,

en sangre u orina materna, una serie de sustancias (marcadores bioquímicos) que normalmente están presentes en la sangre materna durante el curso de un embarazo, pero que modifican sus niveles en presencia de ciertas alteraciones fetales y de patologías obstétricas.

### Instrumentos de cribado para el síndrome de Down

Los marcadores que se han utilizado fundamentalmente para el cribado prenatal del SD son de dos tipos: serológicos y ecográficos.

#### Marcadores serológicos

Para el cribado prenatal tanto del SD, como de otras alteraciones congénitas (defectos abiertos del tubo neural, trisomía del 18, etc.) se usan una serie de marcadores serológicos, que se pueden agrupar en:

- Marcadores en el primer trimestre de gestación (10-13 semanas):
  - Gonadotropina coriónica humana (HCG). En este caso se usa la fracción beta ( $\beta$ -HCG).
  - Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A).
- Marcadores en el segundo trimestre de gestación (14-20 semanas):
  - Alfa-fetoproteína (AFP).
  - Gonadotropina coriónica humana (HCG). En esta fase de la gestación se utiliza tanto la unidad beta, como la HCG total.
  - Estríol no conjugado ( $uE3$ ).
  - Inhibina A.

La realización de un cribado prenatal mediante marcadores serológicos exi-

ge la garantía de que las medidas de los marcadores sean exactas y que no varíen entre distintos laboratorios. Por ello es necesario un adecuado control de calidad que incluya las siguientes prevenciones (Santiago, 2004):

- Las muestras deben ser analizadas dentro de las 72 horas siguientes a su extracción, pues las medidas de  $\beta$ -HCG, que es termolábil, se hacen imprecisas si transcurre más tiempo.
- El laboratorio debe de adoptar controles internos de la precisión de las determinaciones (precisión intra- e interensayo) y es muy recomendable suscribir un control externo con agencias internacionales como la United Kingdom National Quality Assessment Schemes (UK NEQAS) for Maternal Serum Screening.
- Deben usarse equipos y reactivos especialmente diseñados para el cribado del SD, que realicen determinaciones de cada marcador en el rango de concentración apropiado para el cribado del SD.
- Cada laboratorio debe calcular y actualizar periódicamente las medianas propias del centro para cada marcador, para cada semana de gestación en los intervalos semanales habituales para cada tipo de cribado, para cada técnica y para la población que habitualmente atiende.

### *Marcadores ecográficos*

La ecografía tiene dos usos en el cribado del SD: para asegurar la edad gestacional, haciendo más precisos los cálculos de riesgo con pruebas serológicas, y como prueba de cribado por sí misma.

En 1985 se describió la asociación entre el incremento del pliegue nucal de los fetos en el segundo trimestre con

alteraciones cromosómicas (Benacercaff, 1985). Pronto se publicaron varios estudios que confirmaron esa asociación en el primer trimestre, pero en esta fase del embarazo se usó el término "translucencia nucal" (TN) (Szabo, 1990; Nicolaidis, 1992).

La TN es la apariencia ecográfica del acúmulo subcutáneo de líquido detrás del cuello fetal en el primer trimestre de embarazo. Es el marcador ecográfico más utilizado para el cribado del SD y se asocia además con el síndrome de Turner y otras anomalías cromosómicas. La incidencia de estas anomalías está relacionada con el grosor, más que con la apariencia de la TN. Una ventaja de la medida de la TN es que puede usarse para realizar el cribado para el SD en algunas gestantes en las que el cribado bioquímico presenta dificultades, como es el caso de las gestaciones gemelares (Sebiré, 1996). Además este marcador permite estandarizar y auditar los resultados de la medida. La capacidad de medir la TN de forma fiable depende de una formación adecuada y de la adopción de una técnica estándar que permita conseguir uniformidad de resultados entre distintos ecografistas. Además de la TN, se han propuesto otros marcadores ecográficos para el cribado del SD en el primer trimestre, entre los cuáles están alcanzando cierta relevancia la medida del flujo del ductus venoso y la valoración de la presencia/ausencia del hueso nasal (Nicolaidis, 2004).

### *Combinaciones de marcadores serológicos y ecográficos*

Los marcadores serológicos y ecográficos, aplicados de forma aislada, presentan una baja tasa de detección por ello frecuentemente se usan diferentes combinaciones de los marcadores dependiendo del momento de la gestación.

La medición de los marcadores séricos maternos (MSM) además de permitir la estimación del riesgo para el SD, permite valorar el riesgo de las trisomías 18 y 13, de defectos del cierre del tubo neural y de pared abdominal, además de otras complicaciones durante el embarazo. Por ello, en presencia de valores anormales de cada marcador se debe realizar una evaluación minuciosa de la madre y del feto y el análisis de los resultados de los MSM debe efectuarse de forma individual y teniendo en cuenta el conjunto de los marcadores analizados.

### Cálculo del riesgo

Determinadas particularidades de la embarazada (edad, peso, raza, consumo de tabaco, diabetes) así como si el embarazo es o no por fecundación *in vitro* o gemelar, influyen en el cálculo del riesgo. Para calcular el riesgo se utilizan programas informáticos que comparan los parámetros bioquímicos y ecográficos de la paciente con las medianas de su edad gestacional, lo que se expresa como múltiplos de la mediana (MoM). Múltiplos de la mediana (MoM): se calcula dividiendo la concentración de un marcador en la mujer investigada, entre la mediana de las concentraciones de ese marcador en los embarazos no afectados, con la misma edad gestacional. Los programas informáticos emplean unos algoritmos específicos para la determinación del riesgo estadístico del feto de poseer una cromosomopatía. A aquellas mujeres gestantes que superen un determinado umbral ("punto de corte") que varía para cada una de las alternativas, se les ofrece la posibilidad de confirmar el diagnóstico mediante la realización de una amniocentesis o una biopsia de vellosidad coriónica.

El porcentaje de falsos positivos hallados con cada procedimiento y la sensibilidad de detección de verdaderos po-

sitivos depende muy marcadamente del tramo de edad al que se dirige el cribado.

### Métodos de diagnóstico

Se basan en la determinación del cariotipo después de cultivar las células (entre dos y tres semanas) obtenidas por uno de estos dos métodos.

#### *Amniocentesis*

Se realiza entre las 14 a 17 semanas de gestación y consiste en la extracción de líquido amniótico mediante punción abdominal bajo control ecográfico.

La tasa de pérdidas fetales, por abortos espontáneos después del procedimiento, se sitúa en torno al 0,9% (Alfirevic, 2002).

#### *Biopsia de vellosidades coriónicas*

Se utiliza como diagnóstico prenatal durante el primer trimestre. Se puede realizar por vía transcervical o transabdominal entre la 10.<sup>a</sup> y la 13.<sup>a</sup> semana. Se asocia a un riesgo de pérdida fetal del 1% al 1,5% por abordaje transabdominal y del 3% por vía transcervical.

### Situación actual

No hay una estrategia clara documentada ante el cribado y diagnóstico prenatal en España. Su regulación depende de las comunidades autónomas y solamente algunas de ellas lo han hecho. En las que no se ha hecho una regulación, como es el caso de Aragón, cada centro sanitario aplica el procedimiento de cribado que le parece más oportuno, de acuerdo a sus posibilidades tecnológicas y la motivación de sus profesionales por este tema. En la tabla 1 se resumen las estrategias de cribado más comúnmente utilizadas en la actualidad.

Tabla 1. Cribado prenatal con marcadores séricos y/o ecográficos

Denominación	Periodo de gestación	Marcadores
Prueba doble	2.º trimestre	AFP + hCG (libre o total)
Prueba triple	2.º trimestre	AFP + uE3 + hCG (libre o total)
Prueba cuádruple	2.º trimestre	AFP + uE3 + hCG (libre o total) + Inhibina A
Prueba combinada	1.º trimestre	TN + beta-hCG + PAPP-A
Prueba integrada	1.º y 2.º trimestres	Prueba cuádruple + TN + PAPP-A
Prueba integrada sérica	1.º y 2.º trimestres	Prueba cuádruple + PAPP-A

AFP: alfafetoproteína; beta-hCG: fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana; hCG: gonadotropina coriónica humana; uE3: estradiol no conjugado; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; TN: translucencia nual.

La Agencia Vasca de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba) en 2006 publicó un informe de evaluación comparativo de los diversos métodos de cribado disponibles y su aplicabilidad a la Comunidad Autónoma Vasca<sup>1</sup>. Por su parte, el Ministerio de Sanidad y consumo publicó ese mismo año un estudio descriptivo del estado de situación del cribado prenatal de cromosopatías en el Estado Español y propuestas de mejora<sup>2</sup>.

En el Hospital de Barbastro venimos realizando, desde el año 1995 el cribado de cromosopatías y defectos del tubo neural. El procedimiento utilizado hasta junio de 2008 fue el test doble del segundo trimestre. Consiste en la extracción de una muestra de sangre de la gestante entre la semana 14 y 18 (preferiblemente la 15) y la determinación de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica y la alfafetoproteína. Un programa informático calcula el riesgo de esa gestación en base a la edad de la madre, la edad gestacional, los valores obtenidos en los marcadores bioquímicos y una serie de factores de corrección como el peso, raza, tabaquismo, etc. La población sometida al cribado fue la de mujeres con edad igual o inferior a 35 años. A las mayores de 35 años se les ofrecía la amniocentesis en primera instancia y el cribado como alternativa si rechazaban la primera. En términos aproximados un cribado de este tipo proporciona una

sensibilidad para la detección del SD en torno al 60% con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 5%<sup>6-8</sup>.

Desde el mes de junio de 2008 hemos implantado el cribado combinado del primer trimestre. La edad de corte para el cribado se ha elevado a 37 años. En este caso la gestante es citada para una ecografía entre la semana 11 y 13 y, entre otras, se determina la edad gestacional mediante el eje cráneo-caudal, y se procede a la medición de la TN. En la misma visita se realiza la extracción de una muestra de sangre para la determinación de la proteína a asociada al embarazo y la fracción libre de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica. Con la ayuda de otro programa informático se calcula el riesgo asociado a cada gestante en función de todas sus variables. A las mayores de 37 años se les ofrece la amniocentesis en primera instancia y el cribado como alternativa si rechazaban la primera. Este cribado proporciona una sensibilidad del 85% para una tasa de falsos positivos del 5%<sup>3-5</sup>. Este cribado del primer trimestre presenta la desventaja de no aportar información sobre el riesgo de DTN, por lo que acordamos con los responsables del Servicio de Obstetricia mantener la extracción de sangre de la semana 15 para estimar el riesgo de DTN en ese momento. Según nuestra experiencia de los últimos años, si bien los DTN pueden ser detectados en la ecografía de la semana 20, la obtención

de un riesgo elevado en el cribado bioquímico permite focalizar más la atención en esos casos y adelantar el diagnóstico.

A las gestantes que no acuden a la primera visita antes de la semana 14 se les ofrece el mismo protocolo que se realizaba anteriormente para el segundo trimestre.

### Objetivos

- Analizar los resultados del primer año de implantación del cribado combinado y compararlos con los del test doble de los años precedentes.
- Hacer un estudio de Coste efectividad del nuevo procedimiento con respecto al anterior.

### Métodos

Este estudio está basado en la información obtenida de los dos estudios de revisión mencionados anteriormente, que se han realizado hasta la fecha en España. En esos trabajos se realizaba un enfoque general del problema y se valoraban la mayor parte de las alternativas de solución, su efectividad y su coste. Entre los métodos de cribado no incluyen el test doble que se aplican en numerosos centros en España.

Teniendo en cuenta las limitaciones tecnológicas y organizativas de un hospital comarcal, se focaliza el análisis a nuestro caso concreto y a nuestra experiencia.

Se analizan los casos de nuestras propias bases de datos para obtener los porcentajes de acceso a las diversas alternativas del cribado en ambos procedimientos.

La tasa de falsos positivos se calcula a partir de nuestros datos para los dos procedimientos.

Para el análisis del rendimiento de las pruebas de cribado se han seleccionado los datos de la bibliografía:

- En el caso del test doble se ha obtenido de trabajos de revisión en los que se comparaba este con otras alternativas<sup>6-8</sup>.
- En el caso del test combinado se han utilizado los valores aportados por los principales estudios prospectivos y multicéntricos publicados hasta la fecha: Nicolaides<sup>3</sup>, SURUSS<sup>4</sup> y FASTER<sup>5</sup>.

El motivo es la baja prevalencia del SD que hace que nuestra población estudiada no sea lo suficientemente grande como para extraer datos fiables.

### Resultados

Para el análisis de los resultados de los datos aceptamos las siguientes suposiciones:

- El 100% de las gestantes aceptan participar en el programa de cribado.
- El 100% de las gestantes en las que el cribado es positivo aceptan someterse a amniocentesis.
- El 100% de las gestantes en las que se confirma el diagnóstico interrumpen el embarazo.
- La amniocentesis provoca un 0,9% de pérdidas fetales.
- La prueba invasiva (amniocentesis + cariotipo) tiene una tasa de detección del 100%.



## Resultados de los cribados

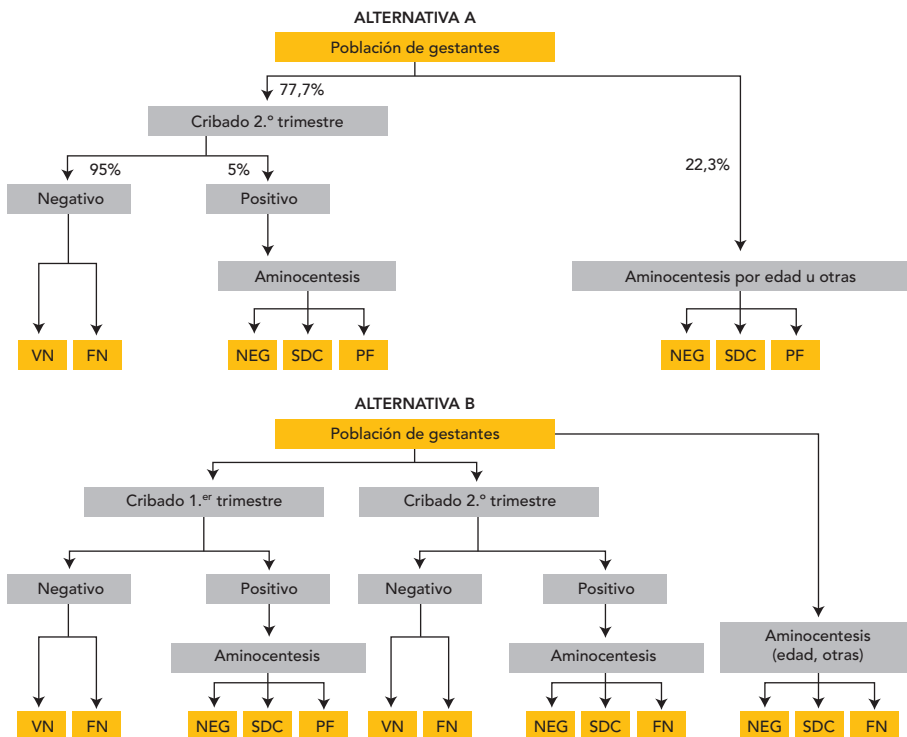
Con el objeto de evaluar los resultados, vamos a llamar alternativa "A" al procedimiento que se seguía hasta 30 de mayo de 2007, que incluía solamente el cribado del segundo trimestre. La alternativa "B" será el procedimiento utilizado desde el 1 de junio de 2008 con la coexistencia del cribado de primer y segundo trimestre, según la semana de captación. Los valores corresponden al año natural inmediatamente anterior o posterior respectivamente al cambio de sistema.

Los árboles de decisión de las dos alternativas son los esquematizados en la figura 1.

La prevalencia de SD en la población general la consideramos un 2,5 por 1000.

El riesgo de SD en el grupo de gestantes que acceden directamente a amniocentesis en el cribado del segundo trimestre (edad mayor de 35 años, antecedentes familiares, etc.) lo consideramos igual al de una mujer de 36 años en la semana 16 de gestación: 4/1000.

El riesgo de SD en el grupo de gestantes que se realizan directamente la amniocentesis en el cribado del primer trimestre (edad mayor de 37 años, antecedentes familiares, etc.) lo consideramos aproximadamente igual al de una mujer de 38 años: 6/1000.



FN: síndrome de Down no detectado; NEG: cariotipo normal; PF: pérdida fetal; SDC: síndrome de Down confirmado; VN: verdadero negativo.

Fig. 1.

Los resultados obtenidos con los cribados se exponen en la tabla 2.

El número de partos atendidos en el centro no es concordante con el número de gestantes atendidas en la primera visita ni con el número de cribados, entre otras, por las siguientes razones:

- Seguimiento de la gestación en otro centro.
- Elección de otro hospital para el parto.
- Interrupciones del embarazo.

Cabe destacar el notable éxito de captación de gestantes en el primer trimestre durante el primer año de implantación: el 87% de los cribados fueron realizados en el primer trimestre. Entre las gestantes que acuden en el segundo trimestre más del 50% (54 de 102) pertenecen a población inmigrante; un porcentaje muy superior al que corresponde al grupo entero. Puede haber razones de accesibilidad o culturales que expliquen este hecho.

La alternativa B incluye a la fracción de mujeres de 36 y 37 años, lo que se ha traducido en un aumento considerable del porcentaje de cribados (91,3%) con respecto a la alternativa A (77,7%), sin embargo se ha reducido marcadamente el número de amniocentesis por dos razones principalmente:

- A la mujeres de 36 y 37 años en la alternativa A se les ofrecía directamente amniocentesis, ahora se les propone el cribado.
- La alternativa B presenta para el cribado del primer trimestre una tasa de falsos positivos marcadamente inferior a la alternativa A. Para el cribado del segundo trimestre la tasa es similar a la observada en la alternativa A ya que al tratarse de una muestra pequeña la variación en una unidad del número de casos positivos hace variar aparentemente el valor.

### Estimación de la tasa de detección

La tasa de detección es el porcentaje del total de fetos enfermos que son detectados con el sistema de cribado y depende del procedimiento de cribado y de la tasa de falso positivos. Para un mismo procedimiento, a medida que aumentamos el riesgo de corte, se reduce el porcentaje de falsos positivos y con él la tasa de detección. La baja prevalencia del SD en la población requiere de unas cifras muy elevadas de casos estudiados para poder obtener tasas de detección fiables. En este trabajo, a partir de las tasas de falsos positivos obtenidas en nuestros cribados, vamos a obtener una tasa de detección por interpolación con los datos disponibles en la bibliografía.

Tabla 2. Resultados obtenidos en los cribados

	Alternativa A	Alternativa B	
	2.º trimestre	1.º trimestre	2.º trimestre
N.º gestantes	744	847	
N.º partos (% total gest.)	601 (81)	639 (75)	
N.º cribados (% total gest.)	578 (77,7)	675 (79,3)	102 (12,0)
N.º amniocentesis por cribado (% total gest.)	29 (3,9)	19 (2,2)	4 (0,5)
Tasa de falsos positivos (%)	5,0	2,8	3,9
N.º de amniocentesis por edad u otras causas	166 (22,3)	70 (8,3)	

En el caso del cribado del test Doble del segundo trimestre la tasa de falsos positivos que obtenemos es de un 5% a lo que corresponde un tasa de detección comprendida entre el 55% y el 65% según el autor consultado<sup>6-8</sup>, por lo que adoptaremos para los cálculos el valor del 60%.

Para la prueba combinada del primer trimestre obtenemos una tasa de falsos positivos del 2,8% para la que podemos estimar una tasa de detección, según la bibliografía<sup>4,5</sup>, del 80%.

### Análisis comparativo de efectividad

Para el estudio de efectividad y coste-efectividad vamos a considerar una población de 4000 gestantes que corres-

ponderían aproximadamente a cinco años de aplicación del cribado en nuestro centro.

Como dato global del rendimiento teórico de estas alternativas se ha valorado la relación entre los casos de SD confirmados (relacionado con la TD) para cada estrategia de cribado, con el número de pérdidas fetales si se realizase amniocentesis a todos los casos positivos durante el cribado (relacionado con la TFP). Los resultados de este análisis se sintetizan en las tablas 3 y 4. Estos resultados muestran claramente que la alternativa B es más favorable, desde el punto de vista de la efectividad medida como el cociente síndromes de Down confirmados/perdida fetal, que la alternativa A.

**Tabla 3. Cribado alternativa A (población de 4000 gestantes)**

	Cribado del 2.º trimestre	Amniocentesis directa	Total
Distribución (%)	77,7	22,3	-
N.º de casos	3108	892	-
Tasa de falsos positivos (%)	5	-	-
N.º de amniocentesis	155,4	892	1047,4
Prevalencia/1000	2,5	4	-
Tasa de detección (%)	60	100	-
S. Down confirmados (SDC)	4,7	3,6	8,2
S. Down no detectados	-	-	1,8
Pérdidas fetales (PF)	-	-	9,4
Relación SDC/PF	-	-	0,9

**Tabla 4. Cribado alternativa B (población 4000 gestantes)**

	Cribado del 1.º trimestre	Cribado del 2.º trimestre	Amniocentesis directa	Total
Distribución (%)	79,3	12	8,7	-
N.º de casos	3172	480	348	-
Tasa de falsos positivos (%)	2,8	3,9	-	-
N.º de amniocentesis	89	19	348	456
Prevalencia/1000	2,5	2,5	6	-
Tasa de detección (%)	80	60	-	-
S. Down confirmados (SDC)	6,3	0,7	2,1	9,2
S. Down no detectados	-	-	-	0,8
Pérdidas fetales (PF)	-	-	-	4,1
Relación SDC/PF	-	-	-	2,2

## Estudio de coste-efectividad

El estudio de costes se limita a los costes directos sanitarios de las diversas alternativas de cribado. No se incluyen los costes indirectos, tales como gastos de desplazamiento de las gestantes, horas de trabajo perdidas u otros de otro tipo de muy difícil cuantificación como:

- La ventaja de adelantar el diagnóstico el primer trimestre y reducir la ansiedad de la madre o facilitar la toma de decisiones en un estado más precoz de la gestación.
- El coste sanitario, social y emocional para la pareja por un SD no detectado.
- El coste social y emocional de una pérdida fetal tras una prueba invasiva.

El estudio de costes esta basado en el esquema anteriormente expuesto del análisis de efectividad.

### Costes del laboratorio

Los costes de laboratorio disponibles en el trabajo de referencia<sup>2</sup> nos parecen poco realistas porque se basan en el precio facilitado por un proveedor de reactivos y no se especifican otros costes adicionales que acompañan al mero consumo de reactivos. Por esta razón, y para que el presente trabajo refleje con más exactitud la situación real de nuestra institución, los precios aplicados a los análisis están basados en la estimación real de los costes de nuestro laboratorio para cada prueba realizada en las diversas alternativas:

- Costes preanalíticos: cuando la realización de la prueba conlleva una extracción de sangre que de otro modo no se hubiera realizado. En el caso de las pruebas realizadas en el segundo trimestre, en el 13% de

las ocasiones se realizan simultáneamente otros análisis. Si este coste solo es aplicable a un porcentaje de los casos se aplicará ponderado en esa proporción.

- Costes analíticos: incluyendo los costes de reactivos, amortización de equipos, personal.

Los costes del cribado que hemos estimado para nuestro laboratorio son de 18,6 € en el caso de la alternativa A y de 43,6 € en el de la B.

### Costes clínicos

Para la valoración de los costes clínicos asumimos que la medida de la translucencia nucal no encarece el coste de la ecografía que ya se realiza en el control del primer trimestre.

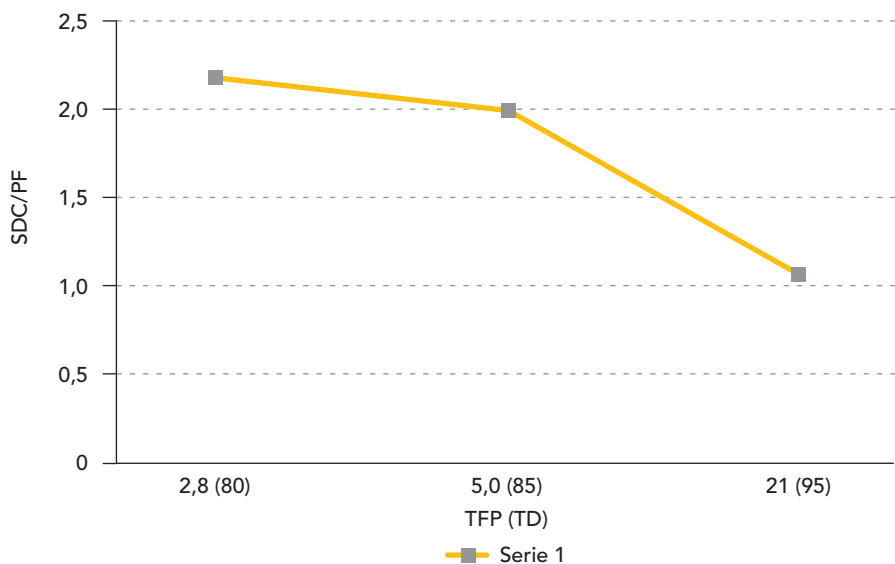
Los precios obtenidos del trabajo de referencia del Ministerio de Sanidad y Consumo<sup>2</sup> se han actualizado a Mayo de 2009 con la aplicación que proporciona el Instituto Nacional de Estadística ([www.ine.es](http://www.ine.es)).

Amniocentesis + cariotipo: 478,25 €.

Pérdida fetal: 1407,37 €.

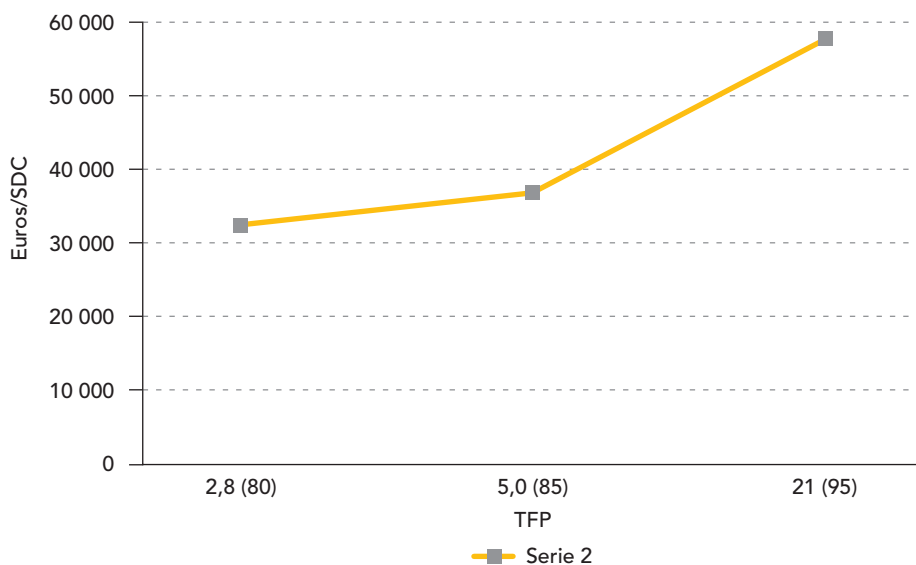
### Estudio de sensibilidad

En nuestro trabajo hemos encontrado una tasa de falsos positivos para el cribado combinado del primer trimestre del 2,8%. Este valor es sensiblemente inferior al 5% que se propone generalmente como apropiado para obtener el nivel óptimo de sensibilidad. Una de las causas de esta tasa de falsos positivos puede ser la infravaloración de las medidas de TN en la ecografía con respecto a los tabulados para las medianas en la aplicación informática. Dado que puede existir la posibilidad de actualizar dichas medianas a valores más



SDC: síndromes de Down confirmados; PF: pérdidas fetales; TFP: tasa de falsos positivos; TD: tasa de detección.

Fig. 2. Variación de efectividad con TFP



SDC: síndromes de Down confirmados; TFP: tasa de falsos positivos.

Fig. 3. Variación de coste con TFP

recientes o la de modificar el punto de corte de riesgo para indicar amniocentesis, es apropiado realizar un estudio de sensibilidad, utilizando como variable la tasa de falsos positivos, para comprobar su efecto sobre la efectividad y el coste-efectividad. Para cada tasa de falsos positivos se aplica su tasa de detección correspondiente según la bibliografía<sup>4,5</sup>.

Los resultados obtenidos se muestran en las figuras 2 y 3.

### Conclusiones

- Con la aplicación de la alternativa B se obtiene una mayor efectividad para la detección de SD, con un ín-

dice SDC/PF de 2,2 frente a 0,9 con la alternativa A.

- El efecto más destacable de la aplicación de la alternativa B es una reducción muy marcada del número de amniocentesis, con la consiguiente reducción de las pérdidas fetales. Este factor es decisivo en la mejora de la efectividad.
- Del estudio de costes se deduce que, desde el punto de vista del laboratorio la alternativa B supone un gasto mayor. Sin embargo, si se analiza todo el cribado en conjunto, la alternativa B es más económica y más coste efectiva con un importe en euros por SD detectado de aproximadamente la mitad.

**Tabla 5. Coste-efectividad cribado alternativa A**

Población	4000	
Coste del cribado	18,6	
Coste de amniocentesis	478,25	
Coste pérdida fetal	1407,37	
<b>Estudio de costes</b>	<b>Número</b>	<b>Coste (€)</b>
Cribados	3108	57 809
Amniocentesis	1047,4	500 919
Pérdidas fetales	9,4	13 267
<b>Total</b>	<b>-</b>	<b>571 995</b>
<b>Efectividad</b>		
Coste/SD detectado	69 501 €	

**Tabla 6. Coste-efectividad cribado alternativa B**

Población	4000	
Coste del cribado 1.º trimestre	43,6	
Coste del cribado 2.º trimestre	18,6	
Coste de amniocentesis	478,25	
Coste pérdida fetal	1407,37	
<b>Estudio de costes</b>	<b>Número</b>	<b>Coste (€)</b>
Cribados 1.º trimestre	3172	138 299
Cribados 2.º trimestre	480	8928
Amniocentesis	461	220 385
Pérdidas fetales	4,1	5837
<b>Total</b>	<b>-</b>	<b>373 449</b>
<b>Efectividad</b>		
Coste/SD detectado	40 805 €	

- La tasa de falsos positivos que obtenemos con el cribado combinado del primer trimestre es inferior al 5% estimado inicialmente, lo que puede afectar a la sensibilidad del método.
- Del estudio de sensibilidad se deduce que el aumento de la tasa de falsos positivos hasta el 5% no acarrearía una pérdida importante de efectividad.

### Estrategia de futuro

La prueba combinada del primer trimestre se propone en la actualidad ampliarla a todo el rango de edades de las gestantes. Esta alternativa proporcionará muy probablemente una tasa de amniocentesis menor y por consiguiente una mayor efectividad.

De los estudios comparativos<sup>2</sup> se deduce que las pruebas que ofrecen mejores resultados en cuanto a efectividad y seguridad son las que combinan marcadores del primer y segundo trimestre en comparación con las del primer trimestre o segundo trimestre aisladas.

Las mujeres españolas son partidarias de la realización de cribado prenatal de cromosopatías<sup>2</sup>. Entre los diferentes tipos de cribado optan por aquella estrategia que suponga un menor número de pérdidas fetales siempre que permita detectar como mínimo el 90% de los casos.

En la toma de decisiones sobre la elección del método de cribado, las mujeres consideran más importante el riesgo de pérdida fetal que disponer del resultado del cribado en el primer trimestre. Deberemos plantearnos en el futuro la realización de un cribado integrado del 1 y 2 trimestre que se aproxima más a las preferencias manifestadas por las gestantes españolas.

### Bibliografía

1. López de Argumedo M, Egües N, Lapuente JL. Cribado prenatal del Síndrome de Down. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2007. Informe Osteba no: D-07-04.
2. Estrada MD, Guillén M, Iruretagoiena ML, Taboada J, López de Argumedo M, Lapuente JL *et al.* Descripción del estado de situación del cribado prenatal de las cromosopatías fetales más frecuentes –principalmente síndrome de Down– en el Estado español y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d’Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/03.
3. Nicolaidis KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-oriented two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(3):221-6.
4. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down’s syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess.* 2003;7(11):1-77.
5. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R *et al.* First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down’s syndrome.[see comment]. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2001-11.

6. Milunsky A. The Use of Biochemical Markers in Maternal Serum Screening for chromosome defects. In: Milunsky A, Milunsky J (eds.). Genetic Disorders and the Fetus. Wiley-Blackwell.
7. Wald NJ. Maternal Serum screening for Down's syndrome in early pregnancy.
8. Wald NJ, Cuckle HS. Maternal Serum screening for Down's syndrome: the effect of routine ultrasound scan determination of gestational age and adjustment for maternal weight.