D-07-04

CRIBADO PRENATAL DEL SINDROME DE DOWN

Osteba

OSASUN TEKNOLOGIEN EBALUAZIOA

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

INFORME DE EVALUACIÓN

D-07-04

CRIBADO PRENATAL DEL SÍNDROME DE DOWN

Diciembre 2006

Osteba

INFORME DE EVALUACIÓN

D-07-04

CRIBADO PRENATAL DEL SÍNDROME DE DOWN

Diciembre 2006

López de Argumedo González de Durana, M.
Egües Olazábal, N.
Lapuente Troncoso, J.N.

EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA DEPARTAMENTO DE SANIDAD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2007

LÓPEZ DE ARGUMEDO GONZÁLEZ DE DURANA, Marta
Cribado prenatal del Síndrome de Down / López de Argumedo González de Durana, Marta, Egüés Olazábal, Nerea, Lapuente Troncoso, Juan Luis. – 1ª ed. – Vitoria-Gasteiz : Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia = Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, 2007
p. ; cm. – (Osteba. Informe de evaluación ; D-07-04)
ISBN 978-84-457-2579-5
1. Down, Síndrome de-Diagnóstico. I. Egüés Olazábal, Nerea. II. Lapuente Troncoso, Juan Luis. III. Euskadi. Departamento de Sanidad. IV. Título. V. Serie.
616.899.65-07

Este documento debe ser citado como:

López de Argumedo, M.; Egües, N., Lapuente J.L.: *Cribado prenatal del Síndrome de Down*. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2007. Informe Osteba nº: D-07-04.

Edición:	1.ª octubre 2007
Tirada:	200 ejemplares
©	Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco Departamento de Sanidad
Internet:	www.euskadi.net/sanidad/osteba
Edita:	Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz
Fotocomposición:	E.P.S., S.L. - Herminio Madinabeitia, 18 - Pab. 3 - 01006 Vitoria-Gasteiz
Impresión:	Gráficas Santamaría, S.A. - Bekolarra, 4 - 01010 Vitoria-Gasteiz
ISBN:	978-84-457- 2579-5
D.L.:	VI-260/07

Agradecimientos

Este documento se ha beneficiado de forma importante de la colaboración de las siguientes personas:

Dra. Isabel Portillo Villares, Responsable del Registro de Anomalías Congénitas de la CAPV (RACAV).

Dra. Mª Antonia Ramos Arroyo, de la Sección de Genética del Hospital Virgen del Camino (Navarra) y responsable del Programa de Diagnóstico Prenatal en la Comunidad Foral de Navarra.

ÍNDICE

ABREVIATURAS 9

RESÚMENES ESTRUCTURADOS 11

1. INTRODUCCIÓN 19

2. OBJETIVOS 27

3. MÉTODOS 31

4. RESULTADOS 35

5. CONCLUSIONES 47

6. DISCUSIÓN 51

7. RECOMENDACIONES 55

8. ANEXOS 59

   1. Bibliografía 61
   2. Riesgo estimado de trisomia 21 en relación con la edad maternal y la edad gestacional 63
   3. Estrategias de cribado bioquímico de las comunidades autónomas 65
   4. Estrategias de cribado bioquímico en países europeos 69
   5. Aplicación teórica de las diferentes estrategias 71
   6. Cálculo de la relación coste-efectividad 75
   7. Medida de la translucencia nucal 81
   8. Tablas de evidencia 83

ABREVIATURAS

AFP: alfa fetoproteína

CAPV: Comunidad Autónoma del País Vasco

hCG: Gonadotrofina Coriónica Humana

MoM: múltiplos de la mediana

MSM: marcadores séricos maternos

PAPP-A: Proteína Plasmática A asociada al embarazo

SD: Síndrome de Down

TD: tasa de detección

TFP: tasa de falsos positivos

TN: translucencia nucal

uE3: Estriol no conjugado

ß-hCG: fracción beta de gonadotropina coriónica gonadotrófica

BVC: biopsia de vellosidades coriales

S: estudio SURUSS

F: estudio FASTER

RESÚMENES ESTRUCTURADOS

RESUMENES ESTRUCTURADOS

Título	CRIBADO PRENATAL DEL SíNDROME DE DOWN
Autores:	López de Argumedo M, Egüés N, Lapuente JL
Tecnología:	cribado prenatal serológico y ecográfico
Palabras clave MESH:	«Down syndrome», «trisomy 21», «mass screening», «prenatal diagnosis», «early diagnosis», «prenatal care», «nuchal translucency» «chorionic villi sampling»
Fecha:	Enero de 2006
Páginas:	88
Referencias:	40
Lenguaje:	español
ISBN:	978-84-457-2579-5

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down (SD) representa el trastorno cromosómico más frecuente, el síndrome malformativo más común y la primera causa de retraso mental en nuestro entorno.

Un diagnóstico prenatal de las cromosomopatías puede realizarse mediante la obtención y análisis de células fetales con amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales o cordocentesis. Estos procedimientos invasivos, aunque proporcionan un diagnóstico de certeza, conllevan un aumento del riesgo de pérdida fetal. Este hecho ha llevado a establecer indicaciones precisas para las mismas, siendo la edad materna por encima de los 35 años, el criterio más utilizado hasta la fecha.

En los últimos años, los resultados aportados por relevantes estudios prospectivos han impulsado la aplicación de pruebas de cribado prenatal basadas en marcadores ecocardiográficos o en la determinación en suero materno de marcadores bioquímicos. Estas pruebas permiten determinar el riesgo de presentar una malformación congénita durante el embarazo sin un incremento del riesgo de pérdida fetal.

OBJETIVOS

- Valorar el rendimiento de los marcadores serológicos y ecográficos utilizados para el cribado del Síndrome de Down.
- Conocer la seguridad relacionada con estas posibles alternativas.
- Identificar las preferencias de las mujeres en relación con el cribado del SD.
- Analizar las implicaciones tendría en la organización sanitaria de la CAPV una hipotética implantación de un cribado del SD.
- Identificar la opción más coste/efectiva.

MÉTODOS

Para los objetivos 1, 2 y 3: Se realizó una búsqueda bibliográfica para localizar evidencia científica relevante.

Para los objetivos 4 y 5: Análisis de coste-efectividad.

Análisis económico: (SI) NO Opinión de Expertos: SI (NO)

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Existe evidencia suficiente y de buena calidad que respalda a las Prueba Integrada y la Prueba Integrada Sérica como las de mejor rendimiento. Esta supone tasas de detección por encima del 75%, con tasas de falsos positivos en torno al 1%. Hay otras alternativas con similares tasas de detección, pero con tasas de falsos positivos mayores.

Según los estudios analizados las mujeres prefieren las pruebas de cribado que disminuyan el periodo de incertidumbre y aporten una información precoz. Esta característica no la cumplen las pruebas con mayor efectividad y seguridad (Pruebas Integrada e Integrada Séricas) que implican que el resultado del cribado no se transmita hasta finalizadas las pruebas del 2º trimestre.

En el colectivo de mujeres de alto riesgo un alto porcentaje no renuncian a que se les proporcione un diagnóstico de certeza.

La estrategia más coste-efectiva, según nuestro análisis, es la Estrategia en Dos fases del Primer Trimestre, seguida de la Prueba Integrada y de la Prueba Combinada, que presentan valores semejantes en la relación coste/efectividad.

LABURPEN EGITURATUA

Izenburua:	DOWN-EN SINDROMEAREN JAIO AURREKO BAHEKETA
Egileak:	López de Argumedo M, Egüés N, Lapuente JL
Teknologia:	jaio aurreko baheketa serologikoa eta ekografikoa
MESH gako-hitzak:	«Down syndrome», «trisomy 21», «mass screening», «prenatal diagnosis», «early diagnosis», «prenatal care», «nuchal translucency», «chorionic villi sampling»
Data:	2006ko urtarrila
Orrialdeak:	88
Erreferentziak:	40
Hizkuntza:	gaztelania
ISBN:	978-84-457-2579-5

SARRERA

Down-en Sindromea (DS) sarrien gertatzen den trastorno kromosomikoa da, sindrome malformatibo arruntena eta gure inguruan gertatzen den adimen-atzerapenaren lehenengo kausa.

Kromosomopatien jaio aurreko diagnostiko bat egin daiteke amniozentesiarekin fetuko zelulak lortu eta analizatuz, bilo korionikoen biopsia edo kordozentesiaren bitartez. Prozedura erasotzaile horiek, ziurtasunezko diagnostikoa ematen duten arren, fetua galtzeko arriskua gehitzea dakarte. Hori dela eta, prozedurok egiteko argibide zehatzak ezarri dira, amaren adina 35 urtetik gorakoa delarik, orain arte gehien erabili den irizpidea.

Azken urteetan, etorkizunari buruzko azterlan garrantzitsuetatik ateratako emaitzek, markagailu ekokardiografikoetan edo markagailu biokimikoen amaren serumaren determinazioan oinarritutako jaio aurreko baheketa-proben aplikazioa bultzatu dute. Proba horiek, haurdunaldian zehar sortzetiko malformazio bat azaltzeko arriskua zehazteko aukera ematen dute, fetua galtzeko arriskua gehitu gabe.

HELBURUAK

- Down-en Sindromearen baheketarako erabilitako markagailu serologiko eta ekografikoen errendimendua baloratzea.
- Aukera posible horiekin zerikusia duen segurtasuna ezagutzea.
- Down-en Sindromearen baheketari dagokionez emakumezkoek dituzten lehentasunak identifikatzea.
- Down-en Sindromearen baheketa bat hipotetikoki ezartzeak EAEko antolamendu sanitarioan izango zituen inplikazioak aztertzea.
- Kostu aldetik eraginkorrena den aukera identifikatzea.

METODOAK

1., 2. eta 3. Helburuentzat: Ebidentzia zientifiko garrantzitsua aurkitzeko bilaketa bibliografiko bat egin zen.

4. eta 5. Helburuentzat: Kostua eta eragingarritasuna aztertzea.

Analisi ekonomikoa: (BAI) EZ Adituen Iritzia: BAI (EZ)

EMAITZAK ETA ONDORIOAK

Proba Integratua eta Proba Integratu Serikoa errendimendu hoberena dutela indartzen duen behar besteko eta kalitatezko ebidentzia dago. Honek, %75aren gaineko detekzio-tasak eta %1aren inguruko positibo faltsuen tasak adierazten ditu. Antzeko detekzio-tasak dituzten beste aukera batzuk daude, baina positibo faltsuen tasak handiagoak dira.

Aztertutako ikerketen arabera emakumezkoek nahiago dituzte ziurgabetasun-tartea laburtu eta informazio goiztiarra dakarten baheketa-probak. Ezaugarri hori ez dute betetzen eragingarritasun eta segurtasun handiagoa duten probek (Proba Integratua eta Proba Integratu Serikoa), baheketaren emaitzen berri 2. hiruhilekoan egiten diren probak bukatu arte ematen ez baita.

Emakumezkoen goi mailako arriskeren taldean portzentaje altu batek ez dio uko egiten ziurtasunezko diagnostiko bat emateari.

Hauxe da, gure analisien arabera, kostu aldetik estrategiarik eraginkorrena: lehenengo hiruhilekoaren bi fasetako Estrategia, eta segidan kostua/eragingarritasunari dagokionez antzeko balioak aurkezten dituzten Proba Integratua eta Proba Konbinatua.

STRUCTURED ABSTRACT

Title:	PRENATAL SCREENING OF DOWN SYNDROME
Authors:	López de Argumedo M, Egüés N, Lapuente JL
Technology:	Serological and echographical prenatal screening
MESH keywords:	«Down syndrome», «trisomy 21», «mass screening», «prenatal diagnosis», «early diagnosis«, «prenatal care», «nuchal translucency« «chorionic villi sampling»
Date:	January 2006
Pages:	88
References:	40
Language:	Spanish
ISBN:	978-84-457-2579-5

INTRODUCTION

Down syndrome (DS) is the most frequent of the chromosomic disorders, the most common malformation syndrome and the primary cause of mental retardation in our environment.

A prenatal diagnosis of chromosomopathies could be made by obtaining and analysing foetal cells with amniocentesis, chorionic villus biopsy or cordocentesis. Although these invasive procedures provide reliable diagnoses, they involve an increase in the risk of foetal loss. This fact has led to the establishment of precise indications for these procedures, and the criteria most commonly used to date is a maternal age of over 35.

Over recent years, the results provided by relevant prospective studies have encouraged the application of prenatal screening tests based on echocardiographic markers or on the determination of biochemical markers in maternal serum. These tests allow the risk of congenital malformations during pregnancy to be determined without an increase in the risk of foetal loss.

OBJECTIVES

- Assess the performance of serological and echographical markers used for screening Down syndrome.
- Determine the safety issues associated with these possible alternatives.
- Identify the preferences of women with regard to DS screening.
- Analyse the implications that a hypothetical introduction of DS screening would have for the organisation of public health in the Basque Community.
- Identify the most cost-effective option.

METHODS

For objetives 1, 2 and 3: A bibliographical search was made to find relevant scientific evidence.

For objetives 4 and 5: Cost effectiveness study.

Economic analysis: (YES) NO Expert opinion: YES (NO)

RESULTS AND CONCLUSIONS

There is sufficient good-quality evidence to demonstrate that the highest-performing tests are the Integrated Test and Integrated Serum Test. These involve detection rates of over 75% with false-positive rates of around 1%. There are other alternatives with similar detection levels, but with higher false-positive rates.

In accordance with the analyzed studies women prefer screening tests that reduce the period of uncertainty and provide early detection. The tests that offer the highest levels of effectiveness and reliability (Integrated and Integrated Serum Tests) do not comply with this requirement as screening tests are not issued until the 2nd trimester tests have been completed.

A high percentage of high-risk women insist on having a reliable diagnosis.

According to our analysis, the most cost-effective strategy is the Two Stage Strategy in the 1st trimester, followed by the Integrated Test and the Combined Test, which offer similar cost effectiveness values.

1. INTRODUCCIÓN

A petición de la Dirección de Planificación y Ordenación Sanitaria, Osteba ha realizado una evaluación dirigida a analizar la efectividad, seguridad y aplicabilidad de las pruebas no invasivas para el cribado del Síndrome de Down, así como sus posibles implicaciones organizativas y económicas

El Síndrome de Down (SD) es un problema de salud importante ya que representa el trastorno cromosómico más frecuente, el síndrome malformativo más común y la primera causa de retraso mental. 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[1] del cromosoma 21 producida por la no-disyunción[2] durante la meiosis[3]. Aproximadamente un 5% está causado por traslocación[4] 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[5]. No existen diferencias fenotípicas[6] 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 partir de los 35 años y 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 sólo 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 1.000 en el Estado español. Según los datos del Registro 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 25 por 10.000 nacidos.

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 Síndrome de Down, por un lado en la información a las parejas sobre el riesgo de malformaciones congénitas asociadas a la edad avanzada o a los antecedentes de los progenitores, y por otro, en el apoyo institucional para que se alcancen las condiciones sociales y económicas necesarias para que la edad gestacional materna disminuya. Concretamente la CAPV presenta el mayor porcentaje de mujeres gestantes por encima de los 35 años del Estado español (30%). Por ello, es importante que se destinen esfuerzos económicos y sociales en nuestro entorno, que promuevan un cambio en esta situación social asociada a una alta frecuentación de las técnicas de reproducción asistida, a

---

1 Anomalía genética caracterizada por la presencia de un tercer cromosoma suplementario en un par de cromosomas.

2 Falta de separación de cada uno de los dos elementos que constituyen los pares de cromosomas.

3 División de las células sexuales de los padres.

4 Se produce cuando dos o más cromosomas se rompen y los fragmentos rotos se unen de manera anómala. Como consecuencia, parte de los genes de un cromosoma se sitúan en otro.

5 Existencia de células con dos materiales genéticos distintos dentro de una misma persona.

6 Fenotipo es el aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen.

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 demostración 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 Síndrome de Down. 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 éstos 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 (Alfirevic 2002).

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, éste fue el primer criterio usado para seleccionar a 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 (Resta 2002).

En relación con este criterio, en la CAPV la circular nº 6/1997 de 8 de julio de 1997 sobre «Diagnóstico prenatal de cromosopatías y defectos del tubo neural mediante amniocentesis», del Director General de Osakidetza, establecía las siguientes instrucciones:

1. «Se ofertará previo consentimiento informado, la detección de anomalías cromosómicas mediante cariotipo de líquido amniótico a todas las embarazadas con 35 años cumplidos en la fecha de la última menstruación.
2. Se ofrecerá, combinada con el estudio ecográfico, la posibilidad de realizar amniocentesis a aquellas embarazadas menores de 35 años que presenten alto riesgo, como son los casos de antecedentes personales/familiares de anomalías congénitas o enfermedades hereditarias.
3. Mientras no se desarrollen marcadores bioquímicos que presenten mayor sensibilidad, no se realizará despistaje sérico del Síndrome de Down o defectos del tubo neural.»

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 sólo el 30% de los embarazos asociados a SD ocurren en mujeres mayores de 35 años (Rueda 2002).

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 bioquímicas 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.

La utilización del cribado bioquímico está ampliamente difundida en países de nuestro entorno como Francia, Alemania, Países Bajos, Suiza, Croacia, Dinamarca, y Reino Unido (Anexo 3), así como en 10 Comunidades Autónomas del Estado español (Anexo 4) (AATRM 2003). A pesar de esta amplia difusión del cribado bioquímico para el SD, todavía existe controversia sobre cuál es la mejor estrategia, tanto en lo que a la efecti-

vidad diagnóstica como en los aspectos organizativos y éticos se refiere.

1.1. INSTRUMENTOS DE CRIBADO PARA EL SD

Los marcadores que se han desarrollado para el cribado prenatal del SD son de tres tipos: serológicos, urinarios y ecográficos.

En este informe se han analizado las estrategias de cribado que incluyen marcadores serológicos aislados o en combinación con marcadores ecográficos, dado que según la bibliografía revisada, los marcadores urinarios estudiados no aportan valor añadido.

1.1.1. 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):
  - Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG). En este caso se usa la fracción beta (ß-hCG).
  - Proteína Plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A).
- Marcadores en el segundo trimestre de gestación (14-20 semanas):
  - Alfa-fetoproteína (AFP).
  - Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG). En esta fase de la gestación se utiliza tanto la unidad beta, como la hCG total.
  - Estriol no conjugado (uE3).
  - Inhibina A.

La realización de un cribado prenatal mediante marcadores serológicos exige 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 ß-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.

1.1.2. 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

Figura 1: medida de la translucencia nucal

el 2º trimestre con alteraciones cromosómicas (Benacerraff 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, Nicolaides 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. Los criterios para la medida de la TN según Nicolaides (Nicolaides 2004) se resumen en el Anexo 7.

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. El éxito de un programa de cribado requiere un sistema de auditoria regular de resultados y de una continua valoración de la calidad de las imágenes.

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 (Nicolaides 2004).

Otros marcadores ecográficos relacionados con el SD son los siguientes:

- Malformaciones cardíacas mayores.
- Atresia duodenal.
- Onfalocele.
- Hidrocefalia.
- Acortamiento de la longitud del fémur y del húmero.
- Pielactasia.
- Hipoplasia de la falange media del 5º dedo.
- Amplitud del ángulo ilíaco.

1.1.3. Combinaciones de marcadores serológicos y ecográficos

Los marcadores serológicos y ecográficos, aplicados de forma aislada, presentan una baja tasa de detección (tabla 1), por ello frecuentemente se usan diferentes combinaciones de los marcadores dependiendo del momento de la gestación.

Las combinaciones más utilizadas en el cribado del SD se describen en la Tabla 2.

La medición de los marcadores séricos maternos (MSM) además de permitir la estimación del riesgo para el Síndrome de Down, permite valorar el riesgo de las trisomías 18 y 13, de

Tabla 1. **Fiabilidad de distintas pruebas serológicas combinadas con la edad materna***

Edad materna combinada con	Tasa de detección (%)
Proteína Plasmática A asociada al embarazo	44-66
Fracción libre beta Gonatropina coriónica humana	9-38
Alfa fetoproteina	18-32
Gonatropina coriónica humana	32
Inhibina A	31
Estriol	30

*Para una tasa de falsos positivos del 5%

Tabla 2. **Estrategias más habituales para el cribado del SD que incluyen marcadores serológicos con o sin marcadores ecográficos**

Denominación	Semana gestacional de aplicación	Marcadores
Doble Prueba	Segundo trimestre (14-20 semanas)	AFP + hCG (tanto ß, como total)
Triple Prueba	Segundo trimestre (14-20 semanas)	AFP + uE3 + hCG (tanto ß, como total)
Cuádruple Prueba	Segundo trimestre (14-20 semanas)	AFP + uE3 + hCG (tanto ß, como total) + Inhibina-A
Prueba Combinada	Primer trimestre (10-13 semanas)	Medida de la TN + ß-hCG + PAPP-A
Prueba Integrada	Primer trimestre (10-13 semanas) + Segundo trimestre (14-20 semanas)	Medida de la TN + PAPP-A + Cuádruple prueba, y el riesgo se calcula y el resultado se transmite sólo en el 2º trimestre
Prueba Integrada Sérica	Primer trimestre (10-13 semanas) + Segundo trimestre (14-20 semanas)	Variante de la Prueba Integrada, en la que no se realiza medición de la TN, y el riesgo se calcula y el resultado se transmite sólo en el 2º trimestre
Prueba Secuencial Independiente	Primer trimestre (10-13 semanas) + Segundo trimestre (14-20 semanas)	Variante de la Prueba Integrada pero el riesgo se calcula de forma independiente en cada trimestre y el resultado se transmite en cada trimestre
Prueba Secuencial Escalonada	Primer trimestre (10-13 semanas) + Segundo trimestre (14-20 semanas)	Variante de la Prueba Integrada pero el riesgo se calcula en el 2º trimestre en base a todos los marcadores y el resultado se transmite en cada trimestre

AFP: Alfafetoproteína; ß-hCG: fracción beta de gonadotropina coriónica gonadotrófica. hCG: Gonadotrofina Coriónica Humana; uE3: Estriol no conjugado; PAPP-A: Proteína Plasmática A asociada al Embarazo; TN: translucencia nucal

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.

1.2. 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)[7].

[7] 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 cálculo del riesgo puede estar influido por la reproducibilidad de los programas informáticos utilizados. Un estudio realizado por el National External Quality Assessment Scheme (NEQAS) encontró una variación del cálculo del riesgo del 36,5% para los mismos valores de la Prueba Doble y del 55,6% para la Prueba Triple de diversos laboratorios (Reynolds 2000). Es por ello importante la utilización de instrumentos informáticos previamente contrastados y validados.

1.3. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Se basan en la determinación del cariotipo después de cultivar las células (entre 2 y 3 semanas) obtenidas por uno de estos dos métodos.

1.3.1. 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).

1.3.2. Biopsia de vellosidades coriónicas

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

2. OBJETIVOS

Este informe esta enfocado a proporcionar información sobre los aspectos más relevantes del cribado del Síndrome de Down de forma que se facilite la toma de decisiones en el sistema sanitario de la CAPV.

Desde un punto de vista operativo este informe aborda las siguientes cuestiones:

1. ¿Cuál es el rendimiento de los marcadores serológicos y ecográficos utilizados para el cribado del Síndrome de Down?
2. ¿Cuál es la seguridad relacionada con estas posibles alternativas?
3. ¿Cuáles son las preferencias de las mujeres en relación con el cribado del SD?
4. ¿Qué implicaciones tendría en la organización sanitaria de la CAPV una hipotética implantación de un cribado del SD?
5. ¿Cuál es la opción más coste/efectiva?

3. MÉTODOS

3.1. PARA LOS OBJETIVOS 1, 2 y 3

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática para localizar evidencia científica relevante según los siguientes criterios:

- Bases de datos científicas: MEDLINE, HealthSTAR, Current Contents, EMBASE, Índice Médico Español, Cochrane Library, INAHTA y páginas web del National Institute of Clinical Excellence (NICE), del Wessex Institute, del King´s Fund, y de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Palabras clave «Down syndrome», «trisomy 21», «mass screening», «prenatal diagnosis», «early diagnosis», «prenatal care», «nuchal translucency» «chorionic villi sampling» usadas tanto en Tesauro como en texto libre.
- Criterios de inclusión:
  - *Población de estudio*: mujeres gestantes con embarazo simple que se someten a un método de cribado para el SD.
  - *Pruebas analizadas:* marcadores serológicos asociados o no a marcadores ecográficos para el cribado del SD.
  - *Pruebas de comparación:* pruebas de confirmación del genotipo fetal.
  - *Diseño de los estudios*: informes de agencias de evaluación, revisiones sistemáticas, estudios de pruebas diagnósticas y estudios de investigación cualitativa.
  - *Enfoque de los estudios*: Se seleccionaron todos los informes que estuvieran basados en revisiones sistemáticas de la literatura, enfocados a evaluar y comparar el rendimiento de las pruebas y programas de cribado. También se seleccionaron los estudios que compararan el resultado de las pruebas de cribado, agrupadas de diferentes formas, en cohortes prospectivas con seguimiento de todos los embarazos, y los estudios retrospectivos que evaluaran la implantación de programas de cribado en población general. Estudios que analizan la opinión y preferencias de las mujeres.
  - *Idiomas de publicación*: castellano, inglés, francés, alemán.
  - *Fecha de publicación:*
    - Para el análisis del rendimiento de las pruebas de cribado se han seleccionado las revisiones publicadas después del abril de 2003, fecha de publicación del estudio SURUSS (Wald 2003) al ser éste el primer estudio prospectivo y multicéntrico que compara las principales alternativas.
    - Para el análisis de las perspectivas de las mujeres no se han aplicado límites para el periodo de búsqueda.
    - La estrategia global de búsqueda finalizó en junio de 2005, aunque se fueron incluyendo los artículos publicados hasta la fecha de finalización en enero de 2006.
  - Calidad de los estudios: se han incluido estudios con calidad metodológica alta.
- Criterios de exclusión:
  - Estudios que analizan sólo población de alto riesgo de presentar anomalías congénitas.
  - Estudios que analizan el rendimiento de una sola estrategia de cribado.
  - Estudios que incluyen embarazos múltiples.

Se valoró la calidad de la evidencia seleccionada mediante las «Fichas de Lectura Crítica Osteba» (www.osasun.ej-gv.euskadi.net) valorando la metodología empleada en la realización del informe y la probabilidad de que los resultados estuvieran influenciados por diferentes sesgos.

La evidencia seleccionada se sintetizó en forma de «Tablas de Evidencia» y se realizó una síntesis cualitativa de la misma.

Para la elaboración de recomendaciones se siguió la metodología propuesta por el *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*.

La efectividad de las pruebas para determinar el riesgo de SD en el campo del cribado prenatal se ha expresado mediante dos medidas:

- Tasa de detección (TD): proporción de gestaciones afectadas que serán identificadas por

una prueba o combinación de pruebas (corresponde al concepto de sensibilidad).

- Tasa de falsos positivos (TFP): proporción de gestaciones con un resultado positivo en la prueba o combinación de pruebas, que les llevarían a realizarse una prueba invasiva de diagnóstico, pero que no estarían afectadas (se correspondería con el concepto del complementario de la especificidad).

Aunque la mayoría de los estudios sobre marcadores séricos maternos (MSM) están enfocados en estudiar la TD, la reducción en la TFP y por lo tanto, de las complicaciones derivadas de los procedimientos invasivos puede tener un mayor impacto ético, social y económico. Por ello hemos comparado el rendimiento de las diferentes combinaciones de pruebas preferentemente mediante la TFP.

La *seguridad* de las pruebas de cribado para el SD se ha medido mediante el número de pérdidas fetales relacionadas con la realización de pruebas diagnósticas.

3.2. PARA LOS OBJETIVOS 4 Y 5

Para analizar las posibles implicaciones organizativas y económicas de la aplicación de un cribado de estas características en nuestro entorno, se han seguido los siguientes pasos:

- Selección de las estrategias para el cribado serológico del SD que presentan mejor rendimiento para el cribado (igual tasa de detección y menor tasa de falsos positivos) según los resultados de la literatura científica analizada.
- Selección de otras estrategias de interés de acuerdo a las preferencias expresadas por las mujeres en las encuestas disponibles o que han sido propuestos por otros grupos de investigación en nuestro entorno.
- Comparación de las diferentes alternativas mediante la aplicación de cada una de las estrategias seleccionadas en una población con características semejantes a las de la CAPV, asumiendo un total de 20.000 gestaciones al año y una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, según los datos del año 2003 (último año del que disponemos datos completos en el momento de la realización del informe).
- Análisis de coste-efectividad para cada una de estas opciones. Para ello se ha empleado la metodología utilizada en el estudio SURUSS (Wald 2003) y se han aplicado precios procedentes de un estudio realizado recientemente en nuestro medio (Rueda 2003) y actualizados mediante la aplicación informática disponible en la web del Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es).

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Sobre la efectividad y seguridad de las pruebas de cribado se han encontrado 30 estudios, distribuidos en 3 revisiones sistemáticas, una revisión no sistemática, 12 estudios prospectivos y 14 estudios de pruebas diagnósticas.

De éstos cumplían algún criterio de inclusión y ninguno de los de exclusión, 3 revisiones sistemáticas y 3 estudios prospectivos.

Sobre las opiniones y preferencias de las mujeres se localizaron 78 artículos sobre diagnóstico prenatal, de los que se seleccionaron 14 estudios que hacían referencia al cribado para el SD y de éstos 7 cumplieron los criterios de inclusión establecidos.

4.2. RESULTADOS SOBRE LA EFECTIVIDAD Y LA SEGURIDAD DE LAS PRUEBAS SEROLÓGICAS Y ECOGRAFICAS PARA EL CRIBADO DEL SÍNDROME DE DOWN

4.2.1. Estudios primarios

4.2.1.1. *Estudio SURUSS (Wald 2003)*

Se trata de un estudio publicado en abril de 2003 y fue financiado por el programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Reino Unido a raíz de una revisión sistemática publicada en 1998, en la que se detectaron bastantes lagunas de conocimiento y problemas metodológicos de los estudios.

El objetivo fue identificar la mejor estrategia de cribado del SD (la más coste-efectiva), dentro de las posibles combinaciones de pruebas (serológicas, urinarias y ecográficas) realizadas tanto en el primer como en el segundo trimestre.

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron 47.053 mujeres embarazadas atendidas en 25 maternidades (24 en el Reino Unido y 1 en Austria) en centros que ofrecían cribado serológico durante el segundo trimestre. Además, con el fin de valorar la seguridad de las pruebas se realizó un estudio de casos y controles anidado dentro de esta cohorte prospectiva. Se realizaron medidas de translucencia nucal, de marcadores serológicos y urinarios entre las semanas 9 y 13, y de nuevo se obtuvieron marcadores serológicos y urinarios entre las semanas 14 y 20. Los resultados se enviaron al centro coordinador y las gestantes siguieron las pautas habituales del centro. Los datos se analizaron una vez finalizado el embarazo.

Se evaluaron las pruebas ecográficas, serológicas y urinarias de forma aislada, así como varias combinaciones de pruebas agrupadas en estrategias de cribado.

Las medidas de resultado que se incluyeron fueron la efectividad (se evaluó el rendimiento de las diferentes estrategias de cribado, valorando la tasa de falsos positivos con diferentes tasas de detección), la seguridad (enfocada al número de pérdidas fetales por amniocentesis) y el coste-efectividad (enfocado al coste por embarazo con Síndrome de Down diagnosticado).

Los resultados relativos al rendimiento de las pruebas fueron los siguientes (tabla 3):

- Efectividad: La prueba más efectiva fue la Prueba Integrada (incluye marcadores del primer y segundo trimestre y en la que se oferta la información a las mujeres al final del proceso de cribado), ya que para una tasa de detección del 85% se obtuvo la menor tasa de falsos positivos (1,2%).
- Otras estrategias que demostraron buenos resultados fueron la Prueba Sérica Integrada con una TFP de 2,7% y la Prueba Combinada del primer trimestre con una TFP de 6,1% para una TD del 85%.
- Seguridad: Los autores del estudio SURUSS estimaron que la Prueba Integrada es la más segura ya que implicaría 9 pérdidas fetales por 100.000 mujeres a las que se realizó el cribado debidas a procedimientos relacionados con el diagnóstico, mientras que con la Prueba Combinada tendría 44 y con la Cuádruple Prueba, 45.

Tabla 3. **Resultados del estudio SURUSS (Wald 2003) sobre el rendimiento en la valoración del riesgo para el SD**

PRUEBA (INCLUYEN EDAD MATERNA)	MARCADORES	MOMENTO DE LA MEDICION	TFP PARA UNA TD =85%	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%
Prueba Integrada	TN y PAPP-A + AFP + uE3 + ß-hCG libre + Inhibina-A	10 semanas (12 semanas*) + 14-20 semanas	1,2% (1,3%*)	1,0-1,4 (1,2-1,4*)
Prueba Sérica Integrada	Igual que la P. Integrada sin TN	10 semanas (12 semanas*) + 14-20 semanas	2,7% (4,9%*)	2,4-3,0 (4,4-5,4*)
Prueba Combinada	TN + ß-hCG libre + PAPP-A	10 semanas (12 semanas*)	6,1% (6,0*)	5,6-6,5 (5,5-6,5*)
Prueba Cuádruple	TN + ß-hCG libre + PAPP-A	10 semanas (12 semanas*)	6,1% (6,0*)	5,6-6,5 (5,5-6,5*)
Prueba Cuádruple	AFP + uE3 + ß-hCG libre + Inhibina-A	14-20 semanas	6,2%	5,8-6,6
Prueba Triple	AFP + uE3 + ß-hCG libre	14-20 semanas	9,3%	8,8-9,8
Prueba Doble	AFP + ß-hCG libre	14-20 semanas	13,1%	12,5-13,7
Translucencia Nucal	TN	12-13 semanas	20%	18,6-21,4

AFP: Alfafetoproteína; ß-hCG: fracción beta de gonadotropina coriónica gonadotrófica. hCG: Gonadotrofina Coriónica Humana; uE3: Estriol no conjugado; PAPP-A: Proteína Plasmática A asociada al embarazo; TN: translucencia nucal; TFP: tasa de falsos positivos; TD: tasa de detección; SD: Síndrome de Down

Los autores del estudio concluyen que globalmente en términos de eficacia y seguridad la estrategia que presenta mejores resultados es la Prueba Integrada. La introducción de otros marcadores no aumenta el rendimiento de ninguna de las estrategias.

En mujeres que no se hubieran realizado pruebas en el primer trimestre, la estrategia recomendada fue la Cuádruple Prueba y, en mujeres que demandaran el resultado del cribado y un diagnóstico antes de la semana 14 se aconsejaría la Prueba Combinada. (Ver tabla 3). Los autores del estudio recomendaban no utilizar las pruebas Doble y Triple del segundo trimestre por presentar una menor efectividad.

4.2.1.2. *Estudio FASTER (Malone 2005)*

Este estudio se realizó en 15 centros de Estados Unidos investigando a 33.557 mujeres gestantes (33.546 aportaron datos completos) con gestaciones simples, edad gestacional entre 10 3/7 y 13 6/7 semanas mediante cribado prenatal Combinado de 1º trimestre (punto de corte 1:150) y Prueba Cuádruple de 2º trimestre (punto de corte 1:300).

Los principales resultados de este estudio se resumen en la tabla 4.

Los autores de este estudio destacan que:

- Los mejores resultados para el cribado del SD se obtienen mediante la combinación de marcadores del 1º y 2º trimestre (Prueba Integrada y Prueba Integrada Sérica).
- Los resultados obtenidos apoyan también el uso del Cribado Combinado del 1º trimestre, obteniéndose los resultados más favorables cuando esta prueba se realiza a las 11 semanas de gestación.
- El cribado del 2º trimestre presenta tasas mayores de falsos positivos que el del 1º trimestre.

Un análisis interesante que se realiza en este estudio es la comparación del rendimiento de estrategias que combinan marcadores séricos y

Tabla 4. **Estudio FASTER: Análisis comparativo de la tasa de falsos positivos para diferentes tasas de detección si el cribado del 1º trimestre se realiza a las 11 semanas**

PRUEBA (incluyen edad materna)	TD 75% (IC 95%)	TD 85% (IC 95%)	TD 95% (IC 95%)
1º TRIMESTRE			
Translucencia nucal sola	8,1 (3,1-11)	20 (10-26)	55 (40-63)
Serología del 1º trimestre	7,1 (3,9-10)	16 (9,8-22)	42 (29-53)
Prueba Combinada	1,2 (0,6-2,3)	3,8 (1,8-7)	18 (9,4-28)
2º TRIMESTRE			
Triple	7 (5,4-10)	14 (10-21)	32 (23-47)
Cuádruple	3,1 (2-7,1)	7,3 (4,6-16)	22 (14-40)
AMBOS TRIMESTRES			
Integrada Sérica	1,2 (0,6-2,7)	3,6 (2-7,7)	15 (9,4-27)
Integrada	0,2 (0,1-0,5)	0,6 (0,4-1,6)	4 (2,5-9)

TD: tasa de detección; IC: intervalo de confianza

ecográficos del 1º y del 2º trimestre según la forma de calcular el riesgo y según el momento en el que se transmite la información a las mujeres. Así estos autores distinguen:

a) Si la información no se transmite a las mujeres hasta que se conocen los resultados de las pruebas del 2º trimestre, la estrategia se denomina «Integrada» que incluye las Pruebas Integrada e Integrada Sérica que se han descrito anteriormente en este documento.

b) Si las mujeres son informadas de los resultados de las pruebas a medida que se van realizando el cribado se conoce como «Secuencial», que engloba la «Prueba Secuencial Independiente» cuando el riesgo se calcula de forma independientemente en cada trimestre y la «Prueba Secuencial Escalonada» si el riesgo en el 2º trimestre se basa en el conjunto de todos los marcadores.

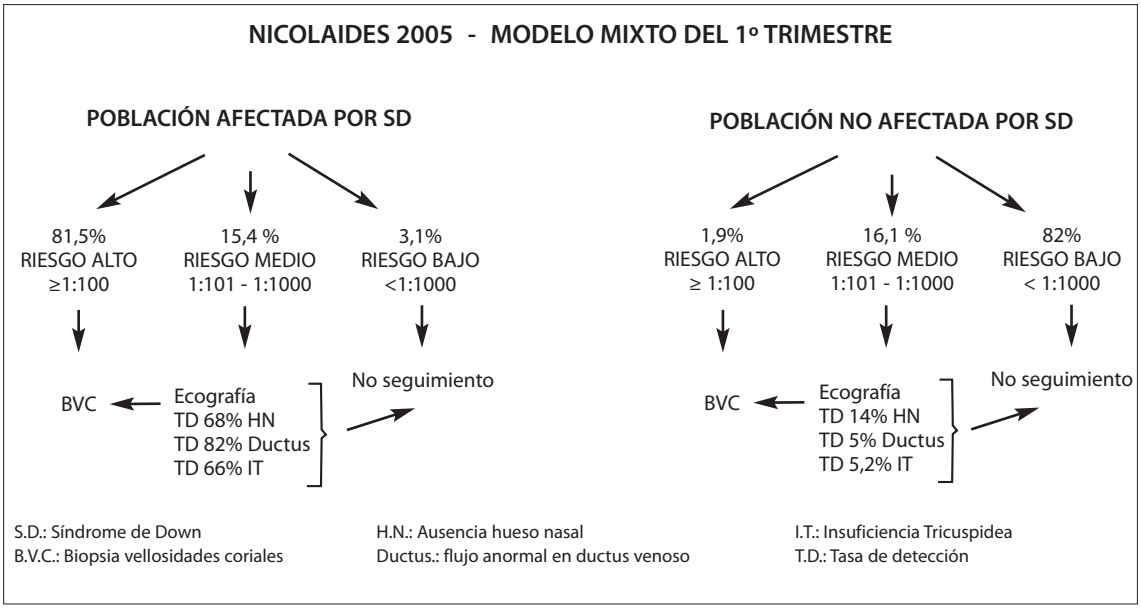
Los resultados aportados por este estudio indican que la «Prueba Secuencial Independiente» presenta una alta tasa de falsos positivos (11% para una TD del 94%), por lo que no aconsejan su aplicación. En cambio, la «Prueba Secuencial Escalonada» obtiene resultados semejantes a los de la Prueba Integrada (diferencia de la TFP de 0,1 a 1,3% para una TD del 95%), permitiendo obtener resultados precoces en las mujeres que presenten alto riesgo en el 1º trimestre de embarazo.

4.2.1.3. *Estudios prospectivo (Nicolaides 2005)*

Recientemente se han publicado los resultados de otro estudio prospectivo (Nicolaides 2005) en el que se ha valorado además de la efectividad de la Prueba Combinada del 1º trimestre, el posible impacto de una Estrategia de cribado en dos fases durante el 1º trimestre (esquema 1). Para ello se estudió durante un periodo de 5 años (junio 1998 a diciembre de 2003) a 75.821 mujeres del Reino Unido con embarazo simple a las que se realizó una Prueba Combinada del 1º trimestre. El resultado de esta Prueba Combinada determinaba el seguimiento de las mujeres:

- Si el riesgo estimado era mayor o igual de 1:100 se les ofrecía la posibilidad de realizar una BVC.
- Si el riesgo era bajo (menor de 1:1000) no se les hacía más seguimiento.
- Si el riesgo era intermedio (entre 1:101 y 1:1000) se les hacía una nueva valoración de marcadores ecocardiográfica dentro del 1º trimestre. Para esta 2ª valoración se utilizaron los siguientes marcadores ecográficos: ausencia de hueso nasal, flujo ductal venoso anormal y/o insuficiencia tricuspidea. Tras esta segunda exploración ecográfica se recalculaba el riesgo y si éste resultaba mayor de 1:100 se ofrecía un método diagnóstico (BVC). Si el riesgo era menor de 1:100 no se continuaba con el criba-

Esquema 1. **Estrategia de cribado en Dos fases del Primer Trimestre**



do prenatal (Esquema 1). Para confirmar el rendimiento de las pruebas se obtuvo cariotipo de todos los fetos o recién nacidos.

Los autores de este estudio estiman que el grupo de alto riesgo (riesgo mayor de 1:100) constituye el 2,5% del total de las mujeres, conteniendo el 85% de todos los casos de trisomía 21 y el 72,6% de otros defectos cromosómicos. En este grupo, alrededor de 1 de cada 4 fetos era cromosómicamente anormal. En contraste, en el grupo de bajo riesgo (menor de 1:1000), y que constituye el 80% del total, contiene sólo el 4% de los defectos cromosómicos. Sólo 1 de cada 2.800 fetos presenta una alteración cromosómica.

Según los resultados de este estudio, la aplicación de la Prueba Combinada del 1º trimestre presentó una TD del 90% con una TFP del 5% y una TD de 75 a 80% con tasas de FP del 1 y del 2% y la Estrategia en dos fases del 1º trimestre presentó una TD del 90% con una TFP entre el 2 y 3 %.

Los investigadores concluyen que las pruebas de cribado del 1º trimestre son efectivas tanto en la identificación de una alta proporción de casos de trisomía 21, como también de otros defectos cromosómicos importantes como las trisomías 18 y 13, triploidías, aneuploidías de cromosomas sexuales, delecciones y translocaciones no balanceadas.

4.2.2. Revisiones Sistemáticas, Informes de Evaluación y Guías de Práctica Clínica

4.2.2.1. *Informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías y de Forma de Intervención en Sanidad de Québec (AETMIS 2003)*

Su envío a imprenta coincidió con la publicación del estudio SURUSS, por lo que se tuvieron que modificar las conclusiones. La metodología consistió en una revisión sistemática de buena calidad que incluía las estrategias de cribado del primer trimestre.

Los resultados fueron los siguientes:

- Marcadores séricos en el primer trimestre:
  - La TD para estos marcadores oscila entre 56 y 67% (media de 61%), para una tasa de falsos positivos del 5%.
- Translucencia nucal:
  - Demuestra una tasa de detección de 69% en población de alto riesgo y de 66% en la

población general. Cuando se usa junto a la edad materna, la tasa de detección puede alcanzar el 80%.

  - La probabilidad de alcanzar la correcta medición de la translucencia nucal es mayor cuando no existen límites en el tiempo de realización de la ecografía.

- Prueba Combinada:
  - Las tasas de detección oscilan entre 70 y 100%, para una TFP del 5%.
- Prueba Integrada:
  - Tasas de detección de 85%, con tasas de falsos positivos menores de 1% (aunque estos datos estaban basados en modelos matemáticos previos a la publicación del estudio SURUSS).

Las principales conclusiones de esta evaluación fueron las siguientes:

- No se recomienda el uso de la translucencia nucal aislada como estrategia de cribado.
- Desde un punto de vista práctico, la Prueba Integrada puede alcanzar un buen rendimiento.

4.2.2.2. *Guía de Práctica Clínica sobre Cuidado Prenatal, del Instituto Nacional de Excelencia Clínica del Reino Unido, (NICE 2003)*

Se trata de una guía de práctica clínica de buena calidad, que hemos incluido dado que sus recomendaciones están basadas en revisiones sistemáticas de la literatura. Aunque la guía no está dedicada exclusivamente al cribado del SD, éste está incluido como parte del cuidado habitual de las embarazadas. Las recomendaciones explícitas al respecto fueron las siguientes:

- En la actualidad se debe de ofrecer a las embarazadas pruebas con una tasa de detección por encima de 60% y con una tasa de falsos positivos menor de 5%. Las estrategias que cumplen estos requisitos son: la Translucencia nucal o la Prueba Combinada en el primer trimestre, la Triple o la Cuádruple prueba en el segundo trimestre, y la Prueba Integrada o la Prueba Serológica Integrada en el primer y segundo trimestre.
- A partir de abril de 2007 se deberá ofrecer a las embarazadas pruebas con una tasa de detección por encima de 75% y con tasas de falsos positivos menores de 3%. Las estrategias que cumplen estos requisitos son: la Prueba Combinada en el primer trimestre, la Cuádruple Prueba en el segundo trimestre y la Prueba Integrada o la Prueba Serológica Integrada en el primer y segundo trimestre.

Estas recomendaciones tienen un grado de recomendación B (en una escala de A a D).

4.2.2.3. *Informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA 2005)*

En este estudio se realizó una revisión sistemática de la literatura científica con el fin de valorar el rendimiento de las pruebas de cribado del SD de forma aislada y agrupada que permitió concluir lo siguiente:

- Existe evidencia suficiente y de buena calidad que respalda a la Prueba Integrada como la de mejor rendimiento. Esta supone tasas de detección por encima del 75%, con tasas de falsos positivos en torno al 1%. Hay otras alternativas con similares tasas de detección, pero con tasas de falsos positivos mayores.
- La medida de la translucencia nucal mediante ecografía presenta aspectos que pueden dificultar su implantación (tiempo, formación de los ecografistas). En estos casos, la Prueba Serológica Integrada ha demostrado ser la opción con mejor rendimiento.
- Para asegurar el rendimiento adecuado de cualquiera de las estrategias planteadas debe asegurarse una captación alta, realizada de manera precoz (lo que se garantiza mejorando la accesibilidad), y una alta aceptación de las pruebas.
- Si se implanta un programa de cribado, deberían estar previstos alternativas de actuación en situaciones especiales (mujeres con riesgo muy elevado, situaciones de alto estrés emocional, falta de los resultados del primer trimestre). En estas situaciones las pruebas recomendadas serían la Cuádruple

En resumen, los resultados sobre efectividad y seguridad aportados por los estudios prospectivos y por las revisiones analizadas indican que:

- Las estrategias que presentan mejores resultados son aquellas que utilizan marcadores de ambos trimestres (Prueba Integrada, Prueba Integrada Sérica y Prueba Secuencial Escalonada).
- La Prueba Combinada del 1º trimestre es una herramienta eficaz para el cribado del SD siempre que se establezcan controles de calidad en cuanto a la medida de la translucencia nucal.
- La opción de reevaluar a las pacientes con riesgo intermedio durante el primer trimestre (Estrategia en dos fases del 1º trimestre) es otra opción que plantea buenos resultados.

Prueba y la Prueba Combinada. Las implicaciones de estas decisiones, en cuanto a mayor tasa de falsos positivos, deben de ser suficientemente explicadas a las mujeres.

4.3. OPINIONES Y PREFERENCIAS DE LAS MUJERES

En 1993 fue publicado un estudio (Roelofsen 1993) que recogió la opinión de 400 mujeres de los Países Bajos sobre el cribado prenatal del SD. Para ello se utilizaron dos cuestionarios, uno dirigido a 200 mujeres menores de 36 años con un hijo nacido en los últimos 4 meses (riesgo bajo) y otro a 200 mujeres mayores de dicha edad a las que se hubiese realizado una amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales en los últimos 6 meses (riesgo alto). Del «grupo de riesgo bajo» el 80% respondió que si hubiesen podido, habrían optado por el cribado serológico. El 67% optaría por un método que permitiese reducir el periodo de incertidumbre y el 70% aceptaría un procedimiento diagnóstico invasivo si el cribado serológico indicase un riesgo alto.

Las mujeres del «grupo de alto riesgo» respondieron en un 55% que aplicarían el cribado serológico en un futuro embarazo. Sin embargo, el 75% seguiría utilizando la amniocentesis aunque el cribado serológico no indicase un riesgo alto. En cuanto a la sustitución del criterio de la edad materna por el resultado del cribado serológico para realizar la amniocentesis, el 75% rechazó esta opción (50% lo consideró absolutamente inaceptable). Este grupo consideró el cribado serológico como una prestación añadida a la de las pruebas diagnósticas, pero no renunciaban a un diagnóstico seguro.

En 1997 se publicó una investigación realizada también en Países Bajos (Kornman 1997) que analizó la opinión de las mujeres sobre el cribado del 1º trimestre en dos grupos. En el grupo A se incluyó a mujeres que acudían a una visita prenatal de rutina y el grupo B comprendía mujeres a las que se le iba a ofertar un método diagnóstico invasivo por presentar alto riesgo. Del primer grupo contestaron 158 mujeres y de éstas 69% aceptaron la oferta de cribado del 2º trimestre. De aquellas mujeres que aceptaron, 76% hubiese preferido realizarlo en el 1º trimestre y el motivo más frecuentemente argumentado fue que si finalmente optaban por una interrupción del embarazo, la realización de éste en una etapa temprana del embarazo tendría menos repercusión física y emocional que si se realiza en un periodo gestacional más avanzado. Del 31% que rechazaron el cribado del 2º trimestre la mayoría (96%) rechazaría también el del 1º trimestre.

Del grupo de riesgo alto, 96 mujeres respondieron correctamente el cuestionario. De éstas, un 32% se hubiesen realizado la prueba del 1º trimestre en un intento de evitar la pérdida fetal, mientras que el 67% restante no hubiesen utilizado las pruebas de cribado porque consideraban necesaria una información segura.

Un artículo publicado en 1998 (Phillips 1998), analiza la utilización de pruebas serológicas de cribado o pruebas diagnósticas mediante un cuestionario aplicado a dos grupos de mujeres estadounidenses (Grupo 1: 200 mujeres a las que se ha realizado amniocentesis o BVC por edad avanzada en los últimos 2 años; Grupo 2: 200 mujeres entre 30 y 34 años a las que se ha reali-

zado cribado serológico prenatal en los 2 últimos años.) La tasa de respuesta fue del 46% para el grupo 1 y del 32% para el grupo 2. De este estudio se deduce que las pruebas de cribado con una sensibilidad menor del 90% no eran aceptables para estas mujeres. Las pruebas con una tasa de detección del 90% fueron rechazadas por dos tercios de mujeres mayores de 35 años y por un tercio de mujeres menores de esa edad. La mayor parte de las mujeres en ambos grupos (80% y 85% respectivamente) consideró que debería ser posible elegir entre cribado serológico y pruebas diagnósticas. El coste de las pruebas no influyó en la decisión de las mujeres, que manifestaban que seguirían el consejo del ginecólogo si éste les aconsejase el cribado serológico (51,1% grupo 1; 82,5% grupo 2).

Otro estudio que analizó las preferencias de las mujeres en el cribado prenatal en función de su nivel de riesgo, fue publicado en 2002 por de Graaf que comparó las conocimientos y las actitudes entre un grupo de mujeres con riesgo alto (n=119) y otro de bajo riesgo (n=63). Este autor destacó que en el 80% y el 70% respectivamente consideraba que se debería ofrecer el cribado prenatal serológico a todas las mujeres gestantes y que alrededor del 60% de todas las mujeres de ambos grupos considera que se debería ofertar un procedimiento diagnóstico independientemente de la edad materna. Además, la mayor parte de las mujeres consideró mejor el cribado serológico del 1º trimestre frente al del 2º trimestre. De todas las opciones de cribado prenatal planteadas en este estudio (pruebas invasivas, pruebas serológicas del 1º y 2º trimestre, cribado ecográfico y combinaciones de ellas) el grupo de alto riesgo seleccionó en un 76% la Prueba Combinada del 1º trimestre, mientras que el grupo de bajo riesgo prefería en un 41% no estimar el riesgo mediante ningún sistema o utilizar la Prueba Combinada en un 37%. Es importante aclarar que entre las opciones a elegir no se incluían las opciones de cribado Integrado e Integrado Sérico del 1º y 2º trimestre.

En cuanto a las preferencias de las mujeres en relación con las características de las pruebas, Mulvey publicó un estudio (Mulvey 2003) en el que encuestó a 120 mujeres a las que hizo optar entre 6 posibilidades en función de la tasa de detección y la tasa de falsos positivos de las pruebas. De forma global las mujeres prefirieron las pruebas con baja tasa de falsos positivos frente a las pruebas con una alta tasa de detección. Sin embargo, al analizar este aspecto en función de la edad de las mujeres entrevistadas, se observó que las mujeres de 37 años o mayores preferían en un 64% las pruebas con una alta sensibilidad y alta tasa de falsos positivos de acuerdo con el argumento de que era preferible perder un feto sano que no detectar un feto con Síndrome de Down, ya que el nacimiento de un hijo con este síndrome condicionaría la vida de sus otros hijos.

Otro estudio interesante es el publicado por Spencer y Aitken en 2004 para valorar las preferencias de las mujeres combinando el rendimiento diagnóstico de las diferentes pruebas de cribado, con la rapidez en la obtención de los resultados. Así, a un grupo de 1.100 mujeres británicas que acudían a una valoración prenatal a 6 centros de maternidad se les dio a elegir entre 4 opciones:

1) Marcadores serológicos del primer trimestre más exploración ecográfica con resultados disponibles en una hora, con tasa de detección 90% y tasa de falsos positivos del 5%.
2) Igual que la prueba 1 con resultado a los 2 ó 3 días.
3) Prueba que utiliza marcadores serológicos del 1º y 2º trimestre con tasa de detección del 93% y tasa de falsos positivos del 5% con resultados disponibles a los 2 ó 3 días del 2º análisis.
4) Cribado serológico del 2º trimestre con una tasa de detección del 75% y tasa de falsos positivos del 5% con resultados disponibles a los 2 ó 3 días.

El 68,15% de las mujeres prefirió una información rápida en vez de una mayor tasa de detección. Esta preferencia se mantuvo para todos los grupos de edad.

En resumen, sobre las opiniones y preferencias de las mujeres en relación a los programas de diagnóstico prenatal en distintos países de nuestro entorno destacamos que:

- En general, las mujeres dan preferencia a las pruebas de cribado que aporten una información precoz frente a las pruebas que aportan una mayor tasa de detección.
- Para el colectivo de mujeres que presentan un alto riesgo de tener descendencia con cromosopatía, la seguridad diagnóstica es muy importante por lo que en un alto porcentaje no renuncian a que se les proporcione un diagnóstico de certeza.
- Las mujeres gestantes a las que se ofrece la realización de pruebas de cribado precisan de una información completa y adecuada a su nivel de formación, para que su participación en un programa de estas características se realice realmente en base a una decisión informada.

Para conocer la percepción que las mujeres tienen de estos programas de cribado prenatal, se realizó una revisión exhaustiva (Green 2004) sobre las implicaciones psicológicas que tienen los cribados prenatales y en el recién nacido en el Reino Unido. Los autores de este estudio consideran que existe un nivel extremadamente bajo de comprensión de los aspectos básicos de las pruebas y de la enfermedad estudiada por parte de las mujeres del Reino Unido y que muchas de ellas creen que las pruebas de cribado aportan información definitiva sobre el hecho de tener descendencia con SD. Los autores afirman que la información debe transmitirse de forma individualizada y que aunque la utilización de folletos informativos aumenta la comprensión del cribado, éstos no son suficientes, siendo la transmisión por vía audiovisual (videos) el método más eficaz.

Este estudio británico revela además que una importante proporción de mujeres no toma una decisión informada sino que siguen indicaciones de los profesionales sanitarios y que en un alto porcentaje no son conscientes de la participación activa que se espera de ellas.

4.4. IMPLICACIONES ORGANIZATIVAS Y ECONÓMICAS

4.4.1. Calendario prenatal

A la hora de analizar las características organizativas de cada una de las alternativas planteadas para el cribado del SD, es importante conocer previamente cómo se distribuyen cada uno de los eventos más importantes que forman parte o pueden formar parte del cribado del SD a lo largo de la gestación (Tabla 5).

Tabla 5. **Calendario del cribado prenatal de SD**

CALENDARIO CRIBADO PRENATAL
– Semanas 9-13 (+ 6 días): Cribado bioquímico del primer trimestre (ß-hCG libre y PAAP-A).
– Semanas 10-13 (+ 6 días): Ecografía anatómica precoz y determinación de la translucencia nucal.
– Semanas 11-13: Biopsia de vellosidades coriales.
– Semana 14 (a partir de): Amniocentesis.
– Semanas 14-16: Cribado bioquímico del segundo trimestre (AFP, ß-hCG libre, hCG, uE_3 e inhibina A).
– Semanas 18-22: Ecografía de estudio anatómico fetal. Ecografía de alta resolución. Permite identificar aquellos defectos físicos que tengan entidad suficiente para ser reconocidos visualmente.
– Semana 32: Ecografía para el control del crecimiento fetal.

4.4.2. Análisis comparativo de las diferentes estrategias del cribado del SD

Para realizar el análisis comparativo se han seleccionado las siguientes estrategias de cribado siguiendo los criterios descritos en el capítulo de Método:

- Prueba Combinada.
- Prueba Integrada.
- Prueba Integrada Sérica.
- Estrategia en dos fases del 1º trimestre descrita por Nicolaides.
- Estrategia mixta: Prueba Combinada a las mujeres menores de 35 años y amniocentesis si tienen 35 años o más.

Para conocer las posibles implicaciones organizativas de la implantación de estas estrategias en nuestra Comunidad Autónoma, se han planteado diferentes análisis aplicando las distintas alternativas planteadas en una población con las características similares a las de la CAPV en el año 2003 en cuanto a número de gestaciones (20.000/año) y tasa de prevalencia del SD (25/10.000 nacidos). El desarrollo de estas aplicaciones teóricas está incluido en el Anexo 5.

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 la tabla 6.

En la valoración global de la efectividad y la seguridad de los diferentes métodos de cribado analizados podemos destacar que la Prueba Integrada es la que ofrece los mejores resultados globales al presentar una relación entre los casos confirmados y pérdidas fetales de hasta 26,2:1, es decir que por cada pérdida fetal se confirmarían 26 casos con SD.

El método que ofrece peores resultados es la «Estrategia mixta» que combina la realización de amniocentesis a mujeres de 35 años o más junto con aplicación de la Prueba Combinada a

Tabla 6. **Análisis comparatico del rendimiento de las alternativas del cribado del SD**
20.000 embarazos (Prevalencia 25/10.000)

Variables	P. Combinada	P. Integrada	P. Integrada Sérica	E. Dos Fases del 1º Trimestre	Amniocentesis ≥ 35 años + P. Combinada < 35 años
Falsos positivos	(S) 1.217 (F) 758	(S) 239 (F) 120	(S) 539 (F) 718	(HN) 424 (Ductus) 535 (I. tricus) 546	852
SD confirmados	(S) 43 (F) 43	(S) 43 (F) 43	(S) 42 (F) 42	(HN) 44,4 (Ductus) 46,4 (I. tricus) 44,4	34
SD no detectados	(S) 7 (F) 7	(S) 7 (F) 7	(S) 8 (F) 8	(HN) 6 (Ductus) 4 (I. tricus) 6	5
Pérdidas fetales	(S) 12,2 (F) 7,6	(S) 2,4 (F) 1,2	(S) 5,4 (F) 7,4	(HN) 11 (Ductus) 6,8 (I. tricus) 6,4	62
Relación SDC/pérdidas fetales	(S) 3,37:1 (F) 5,31:1	(S) 15,08:1 (F) 26,2:1	(S) 7,31:1 (F) 5,59:1	(HN) 5,26:1 (Ductus) 8,01:1 (I. tricus) 7,74:1	0,76:1

(S) SURUSS 10 semanas; (F) FASTER; TD: Tasa de detección; SD no detectados: nº de casos de SD que no son identificados por el método de cribado; Pérdidas fetales: pérdidas fetales derivadas de la realización de pruebas invasivas a los casos positivos; Relación SDC/pérdidas fetales: indica cuántos casos de SD se detectan por cada feto que se perdería debido a la realización de pruebas invasivas; HN: valoración ecográfica del hueso nasal fetal; Ductus: valoración ecográfica del ductus venoso fetal; I.T: insuficiencia tricuspidea.

menores de esa edad, con una relación casos detectados/perdidos de 0,76:1, es decir que por cada caso con SD confirmado se perdería al menos otro en relación con la realización de pruebas invasivas.

El rendimiento global de las estrategias de cribado por orden decreciente según la relación entre casos detectados/ pérdidas fetales ha sido la siguiente (tabla 6):

1) Prueba Integrada.
2) Prueba Integrada Sérica.
3) Estrategia en dos fases del 1º trimestre.
4) Prueba Combinada.
5) Estrategia mixta: prueba Combinada a menores de 35 años y amniocentesis a mujeres de 35 años o mayores.

4.4.3. Análisis coste-efectividad

El análisis coste-efectividad se ha basado en la comparación de la relación del coste que supone la detección de un caso de SD, según las diferentes estrategias del cribado analizadas en este estudio.

En la tabla 7 se resumen los resultados obtenidos del análisis económico. Los precios aplicados y los cálculos completos para este análisis se adjuntan en el anexo 6.

Como premisas para el cálculo se ha considerado que:

- La realización de la TN no encarece la ecografía que se realiza de rutina en la CAPV a las mujeres durante el 1º trimestre de gestación.
- Que el 100% de las mujeres gestantes aceptarían participar en el programa de cribado.
- El 100% de las mujeres en las que el cribado serológico indicó alto riesgo aceptaron someterse a pruebas invasivas.
- El 99% de las gestantes en las que se confirma el diagnóstico de SD interrumpen el embarazo.
- La prueba diagnóstica utilizada es la amniocentesis y que el riesgo de pérdida fetal asociado a esta prueba es del 1%.

Los precios aplicados para este análisis proceden de un estudio realizado en el año 2002 en la CAPV (Rueda 2003) que han sido actualizados para el año 2005 mediante la aplicación informática de actualización de precios del Instituto Nacional de Estadística (anexo 6).

Según los resultados obtenidos de este análisis coste/efectividad, la estrategia más coste-efectiva es la Estrategia en Dos fases del Primer Trimestre (que oscilan entre 25.339 € y 29.600 € por cada caso confirmado), seguida de la Prueba Integrada (32.665 €) y de la Prueba Combinada (33.796 €).

La estrategia menos coste-efectiva sería la «Estrategia mixta» que plantea realizar amniocentesis a mujeres de 35 años o más y la Prueba Combinada a menores de esa edad ya que se calcula un coste de 92.262 € por cada caso de SD confirmado.

Tabla 7. **Análisis de Coste- Efectividad**

	Prueba Combinada	Prueba Integrada	Prueba Integrada Sérica	Estrategia en dos Fases del Primer Trimestre	Amniocentesis ≥ 35 años y P. Combinada < 35 años
Coste global (€)	1.436.317	1.388.279	1.564.433	(HN) 1.361.198 (Ductus) 1.192.573 (IT) 1.194.593	4.244.074
Coste (€)/SDC	33.796	32.665	36.810	(HN) 29.600 (Ductus) 25.339 (IT) 26.065	92.262

5. CONCLUSIONES

- **En relación con la efectividad y seguridad de las estrategias de cribado analizadas:**

  – Las estrategias que presentan mejores resultados son aquellas que utilizan marcadores de ambos trimestres (Prueba Integrada y Prueba Integrada Sérica).

  – La Prueba Combinada del 1º trimestre es una herramienta eficaz para el cribado del SD siempre que se establezcan controles de calidad en cuanto a la medida de la translucencia nucal.

  – La opción de reevaluar mediante ecografía a las pacientes con riesgo intermedio durante el primer trimestre (Estrategia en dos fases del 1º trimestre) es otra opción que puede plantear buenos resultados.

- **Sobre las opiniones y preferencias de las mujeres:**

  – En general, las mujeres encuestadas principalmente en países del norte de Europa optarían por pruebas que minimicen el periodo de incertidumbre desde la realización de la prueba hasta que se comunican los resultados, así como que aporten una información lo más temprana posible.

  – Para el colectivo de mujeres que presentan un alto riesgo de tener descendencia con cromosopatía, la seguridad diagnóstica es muy importante por lo que en un alto porcentaje no renunciarían a que se les proporcione un diagnóstico de certeza.

- **Sobre el análisis coste-efectividad:**

  – La estrategia más coste-efectiva, según nuestro análisis, sería la Estrategia en Dos fases del Primer Trimestre, seguida de la Prueba Integrada y de la Prueba Combinada. con valores semejantes en la relación coste/efectividad.

  – La estrategia con una peor relación coste/efectividad sería aquella que plantea realizar amniocentesis a mujeres de 35 años o mayores y la Prueba Combinada a menores de esa edad.

6. DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos en esta evaluación destacamos los siguientes:

- Las pruebas con mejor rendimiento diagnóstico para el cribado prenatal del SD son aquellas que integran marcadores del 1º y 2º trimestre de embarazo (Pruebas Integrada y Prueba Integrada Sérica).
- Las pruebas que presentan una mayor eficiencia son la Estrategia en Dos fases del Primer Trimestre y la Prueba Integrada.
- Las Pruebas mejor valoradas por las mujeres son aquellas que aportan una información precoz disminuyendo así el periodo de incertidumbre.

Es importante señalar que la Prueba Integrada, que ofrece mejores resultados en cuanto a rendimiento diagnóstico, es aquella que implica que no se informe a la mujer de los resultados obtenidos hasta completar todas las pruebas durante el 2º trimestre. Consideramos que este hecho plantea problemas de aplicabilidad en la práctica clínica.

Además esta alternativa exige que la decisión de la mujer en relación a la continuación o interrupción del embarazo se retrase al menos hasta el 2º trimestre de gestación, lo que no concuerda con las preferencias declaradas por las mujeres en las encuestas publicadas. En relación a estas encuestas es importante tener en cuenta que han sido realizadas en colectivos de mujeres de países del norte de Europa y es posible que los valores y preferencias que reflejan nos sean directamente aplicables a mujeres de nuestro entorno. Por ello consideramos conveniente realizar una investigación cualitativa en nuestro contexto que analice esta cuestión. Aun así consideramos que una información precoz en este contexto es siempre positiva de forma que se minimice el probable impacto psicológico de un resultado positivo y disminuya el riesgo físico de la mujer si ésta optase por una interrupción del embarazo.

Por ello juzgamos de interés recomendar estrategias para el cribado del SD que integren tanto un buen rendimiento diagnóstico como la posibilidad de ofrecer una información temprana. Las pruebas que según la literatura publicada hasta la actualidad cumplen ambas características son la Prueba Secuencial, la Prueba Combinada y la Estrategia en dos fases del 1º trimestre.

Sin embargo, entre estas estrategias que aportan un diagnóstico precoz la Prueba Secuencial no ha sido suficientemente analizada de forma prospectiva, por lo que no la consideraremos en las recomendaciones para la práctica clínica.

7. RECOMENDACIONES

- **Recomendaciones para la práctica clínica:**

  – Desde el punto de vista de la efectividad y de la seguridad la Prueba Integrada y la Prueba Integrada Sérica, que incluyen marcadores séricos del 1º y 2º trimestre de embarazo, son las estrategias más efectivas y seguras, pero plantean inconvenientes en cuanto a su aplicabilidad ya que retrasan la transmisión de la información a las mujeres.

  – Las estrategias que emplean marcadores serológicos del primer trimestre de gestación (Prueba Combinada y Estrategia en Dos fases del Primer Trimestre) presentan una efectividad y seguridad algo inferiores pero aportan algunas ventajas destacables como son la valoración temprana del riesgo, la buena relación coste-efectividad y mayor facilidad para su aplicación práctica, por lo que también las consideramos estrategias de cribado recomendables.

- **Recomendaciones para la organización del programa de cribado:**

  – Dado que el rendimiento de las estrategias que incluyen marcadores ecográficos depende en gran medida de la fiabilidad de éstos, recomendamos una formación adecuada y adopción de una técnica estándar para la medida de la TN y de los marcadores ecográficos en general como requisitos esenciales para una buena práctica clínica.

  – El éxito de un programa de cribado requiere de un sistema de auditoria de los resultados y de una valoración continua tanto de la calidad de las imágenes ecográficas como de las determinaciones analíticas.

  – Es fundamental garantizar que las mujeres y las parejas reciban una información completa, objetiva y no directiva, tanto antes del cribado como a lo largo del proceso, de forma que su participación sea el resultado de una decisión informada.

- **Recomendaciones para la investigación:**

  – Son necesarios estudios prospectivos que verifiquen los buenos resultados obtenidos en efectividad y seguridad de las Pruebas Secuenciales Escalonada y Secuencial Contingente.

  – Son precisos estudios de investigación cualitativa que analicen las opiniones y preferencias de las mujeres en relación al cribado prenatal en nuestro contexto.

8. ANEXOS

ANEXO 1. **BIBLIOGRAFÍA**

AATRM 2003: Evaluación de la validez diagnóstica del cribado bioquímico y ecográfico en el primer y segundo trimestre de la gestación para la detección prenatal del Síndrome de Down. Agencia d'Avaluació de Tecnología I Recerca Mediques (AATRM) 2003.

AETSA 2005: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Cribado prenatal del Síndrome de Down. Informe 6/2005.

AETMIS 2003: Agence d' èvaluation des Technologies et des modes d' intervention en santé (AETMIS). First trimestre prenatal screening for Down syndrome and other aneuploidies. Montreal: AETMIS 2003.

Alfirevic E, Sundberg K, Bringham S. Amniocentesis y toma de muestra de vellosidades coriónicas para el diagnóstico prenatal. Cochrane plus en español. Última revisión 22 de octubre de 2002. http://www.update-software.com/publications/Cochrane/

Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Laboda LA. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. Am J Obstet Gynecol 1995;153(1):49-52.

Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free ß-hCG and PAPP-A at 11-14 weeks. Prenat Diagn 2003;23:306-310.

Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sones J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. Lancet 2001; 358:1665-1667.

Chodirker BN, Greenberg CR, Giddins NG, Dawson AJ, Evans JA, Chudley AE. Low MSAFP levels and Williams syndrome. Am J Med Genet 1997;72:448-450.

Copel JA, Bahado-Singh RA. Prenatal Screening for Down's syndrome – a search for the family's values. N Engl J Med 1999;341(7):521-522

De Graaf IM, Tijmstra T, Bleker OP, van Lith JMM. Women's preference in Down syndrome screening. Prenat Diag 2002;22:624-629.

Eurocat. European Surveillance of Congenital Anomalies. WHO collaborating Centre for the Epidemiologic Surveillance Of Congenital Anomalies. Special report: Prenatal Screening Policies in Europe 2005.

Green JM, Hewison J, Bekker HL, Bryant LD, CUckle HS. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. Health Technology Assessment 2004;8(33).

International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring systems. Annual report 2002. Roma. The International Centre for Birth Defects.

Kaiser AS, Ferris LE, Katz R, Pastuszak A, Llewellyn-Thomas H et al. Psychological responses to prenatal NTS counselling and the uptake of invasive testing in women of advanced maternal age. Patient Education and Counseling 2004;54:45-53.

Kornman LH, Wortelboer MJM, Beekhuis JR, Morssink LP, Mantingh A. Women's opinions and the implications of first- versus second-trimester screening for fetal Down's syndrome. Prenat Diag 1997;17:1011-1018.

Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. N Engl J Med 2005;353(19):2001-2011.

Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 2000;107:1302-1305.

Mulvey S, Zacjariah R, McIlwine K, Wallace EM. Do women prefer to have screening tests for Down syndrome that have the lowest screen-positive rate or the highest detection rate? Prenat Diag 2003;23:828-832.

NICE 2003: National Collaborating Centre for Women's and Children Health. Antenatal care. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2003.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, mansur C, Morks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ 1992;304 (6831):867-869.

Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21: 313-321.

Nicolaides KH, Falcon O. La ecografía de las 11-13+6 semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres 2004.

Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-oriented two-stage first-trimester screening. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25:221-226.

Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahaan T, Rossi C, Viora E. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down's syndrome risk assessment. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;(in press).

Otano L, Aiello H, Igarzabal L, Matayoshi T, Gadow EC. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down's syndrome. Prenatal Diag 2002;22:930-932.

Pandya PP, Goldberg H, Walton B, Riddle A, Shelley S, Snijders RJ, Nicolaides KH. The implementation of first-trimester scanning at 10-13 weeks' gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units. Ultrasound Obstet Gynecol. 1995 Jan;5(1):20-25.

Nicolaides KH. The implementation of first trimester screening at 10-13 weeks' gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 1995; 5(1): 20–25.

Phillips OP, Seely L, Wan JY, Wachtel SS, Shulman LP. A survey of attitudes about maternal serum screening for fetal chromosome abnormalities in women 35 years of age and older. Fetal Diagn Ther 1998;13:357-360.

Santiago JC, Ramos D, Gallo M. Proyecto Fetaltest: desarrollo y evaluación de un sistema logístico de implantación clínica del cribado combinado (ecográfico y bioquímico) de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación. Sección de Medicina Fetal de la Sociedad Andaluza de Ginecología y Obstetricia. Sociedad Iberoamericana de diagnóstico y tratamiento prenatal 2004.

RCOG. SURUSS in perspective. Br J Obstet Gynaecol 2004; 111:521-531.

Resta R. Commentary on 'The Inner Life of the Genetic Counselor': The unexamined counselling life. Journal of Genetic Counselling 2002;11:19-24.

Reynolds TM. Down's syndrome screening: a controversial test, with more controversy to come! J Clin Pathol 2000;53:893-898.

Roelofsen EEC, Kamerbeek LI, Tymstra TJ, Beekhuis JR, Mantingh A. Women's opinions and offer and use of maternal serum screening. Prenat Diag 1993;13:741-747.

Rueda JR. Detección precoz del Síndrome de Down y otras cromosomopatías mediante la técnica de cribado prenatal del primer trimestre. Departamento de Sanidad. Proyecto Comisionado 2002 (en imprenta).

Sebiré NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulvede W et al. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeeeks of gestation. Br J Obstet Gynaecol 1996;103 (10:999-1003).

Spencer K, Aitken D. Factors affecting women's preference for type of prenatal screening test for chromosomal anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;24:735-739.

Szabo J, Collen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. Lancet 1990;336(8723):1133.

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 Technology Assessment 2003;7.

Wapner R, Thorn E, Simpson JL, Pergament E. First-Trimester Screening for Trisomies 21 and 18. N Engl J Med 2003;349(15):1405-1413.

Zoppi MA, Ibba RM, Axinan C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first trimester nuchal translucency screening in 5425 unselected pregnancies. Prenat Diagn 2003; (in press).

ANEXO 2. **RIESGO ESTIMADO DE TRISOMIA 21 (1/Nº INDICADO EN LA TABLA) EN RELACIÓN CON LA EDAD MATERNAL Y EDAD GESTACIONAL**

EDAD MATERNA (AÑOS)	SEMANA 12	SEMANA 16	SEMANA 20	SEMANA 40
20	898	1.053	1.175	1.527
21	887	1.040	1.159	1.507
22	872	1.022	1.140	1.482
23	852	999	1.114	1.448
24	827	969	1.081	1.406
25	795	933	1.040	1.352
26	756	887	989	1.286
27	710	832	928	1.206
28	655	768	856	1.113
29	593	695	776	1.008
30	526	617	688	895
31	457	536	597	776
32	388	455	507	659
33	322	378	421	547
34	262	307	343	446
35	210	246	274	356
36	165	193	216	280
37	128	150	168	218
38	98	115	129	167
39	75	88	98	128
40	57	67	74	97
41	43	50	56	73
42	32	38	42	55

ANEXO 3. **ESTRATEGIAS DE CRIBADO BIOQUÍMICO DE LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS**

(n=30)

COMUNIDAD AUTÓNOMA	CRIBADO BIOQUÍMICO	SEMANA GESTACIONAL	EDAD MATERNA	MARCADORES	PUNTO DE CORTE
Andalucía	SI	15-18	< 35 años	NE	NE
Aragón	SI	14-16	< 35 años	Triple (NE)	≥1:270
Asturias	NO	-	-	-	-
Baleares	SI	15	todas	AFP + ß hCG	NE
Canarias					
Centro 1	SI	14-16	≤ 35 años	AFP + ß hCG	1:270
Centro 2	SI	15-16	< 35-37 años	AFP + ß hCG	1:270
Centro 3	SI	14-20	< 35 años	AFP + ß hCG	1:270
Cantabria	NO	-	-	-	-
Castilla-La Mancha					
Centro 1	NO	-	-	-	-
Centro 2	NO	-	-	-	-
Castilla-León					
Centro 1	SI	14-16	≤ 35 años	AFP + ß hCG	1:270
Centro 2	SI	14-17	≤ 35 años	AFP + ß hCG	1:275
Centro 3	SI	15	≤ 35 años o rechazo de AC	AFP + ß hCG	1:274
Centro 4	SI	14-17	≤ 35 años	AFP + ß hCG	1:270
Cataluña	SI	14-17	< 38 años	AFP + ß hCG	≥1:270
Ceuta	NO	-	-	-	-
Comunidad Valenciana					
Centro 1	SI	16-18	NE	AFP + ß hCG	≥1:270
Centro 2	SI	15-17	NE	AFP + ß hCG	1:270
Centro 3	SI	15-16	< 38 años	AFP + ß hCG	1:270
La Rioja	SI	15-17	< 38 años	AFP + ß hCG	<1:440 (20-24 años) >1:330 (25-29 años) >1:440 (≥30 años)
Madrid					
Centro 1	SI	15	< 35 años ≥ 35 años si rechazan AC	AFP + ß hCG libre	1:270
Centro 2	SI	15	Todas	AFP + ß hCG	1:275
Centro 3	SI	10-14	Todas	PAPP-A + ß hCG	1:270
Centro 4	SI	14-16	NE	AFP + ß hCG	1:270
Centro 5	SI	11-13 (1 T) 15-16 (2 T)	Todas	1º T: PAPP-A + ß hCG 2º T: AFP + ß hCG	1T:=1:250 2T:=274
Centro 6	SI	14-19	Todas	AFP + ß hCG	NE
Melilla	NO	-	-	-	-
Navarra					
Centro 1	SI	15-17	Todas	AFP + ß hCG	NE
Centro 2	NO	-	-	-	-
País Vasco	NO	-	-	-	-

Fuente: AATRM 2003: Evaluación de la validez diagnóstica del cribado bioquímico y ecográfico en el primer y segundo trimestre de la gestación para la detección prenatal del Síndrome de Down. Agencia d'Avaluació de Tecnología I Recerca Mediques AATRM) 2003

ANEXO 3. **ESTRATEGIAS DE CRIBADO ECOGRÁFICO DE LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS**

(n=30)

COMUNIDAD AUTÓNOMA	CRIBADO BIOQUÍMICO	SEMANA GESTACIONAL	EDAD MATERNA	MARCADORES	PUNTO DE CORTE
Andalucía	NE	NE	NE	NE	NE
Aragón	SI	14-16	Cualquier edad	Pliegue nucal Arteria umbilical única Plexos coroideos, etc.	NE
Asturias	NO	-	-	-	-
Baleares	SI	9-13	Cualquier edad	TN	>3 mm
Canarias					
Centro 1	SI	1º T y 16-20 s (2º T)	NE	TN 1º T (a) Edema nucal 2º T (b) Otros muchos marcadores	(a) > 3 mm (b) 6 mm
Centro 2	SI	11-12 (1º T) y 2º T	Cualquier edad	TN (a) (1º T) Todo el espectro de marcadores ecográfico s conocidos (2º T	(a) ≥ 3 mm
Centro 3	SI	11-12 (1º T) y 2º T	NE	Pliegue nucal Fémur corto CIR tipo I Oligoamnios Cualquier hallazgo como malformaciones orgánicas fetales	NE
Cantabria	SI	11-14 (preferen-temente 12 s); 18-20 s (2º T) 30-36 s (3º T)	Cualquier edad	1º T: TN (a) 2º T: pliegue nucal (b), anomalías cráneo, ventriculomegalia, higroma quístico, Ausencia cuerpo calloso aumento cisterna magna, quiste plexoscoroideo, anomalías faciales de huesos nariz, macroglosia,etc Derrame ascítico y pleural, hipercogenecidad intestin o fetal, otras anomalías cardiacas, renales, manos, y pies, del volumen líquido amniótico.	(a)≥ 3 mm (b)> 5 mm
Castilla-La Manch Centro 1*	SI	14	>35 años	Pliegue nucal (a) Ventriculomegalia bilateral Arteria umbilical única Ectasia renal(b) CIR precoz Malposición extremidades Sonoluscencia (c)	(a)> 6 mm (b) > 4mm (c) > 3mm
Centro 2	SI	11-12	cualquier edad	Translucencia nucal (a) Flujo conducto venoso Presencia hueso nasal	(a)≥3 mm
Castilla-León Centro 1	SI	9-14 (1º T) 14-18 (2º T)	Cualquier edad	(1ºT) Sonoslucencia nucal (a) (2º T) Pliegue nucal (b), Fémur corto, doble burbuja gástrica, dilatación pielocalicia bilateral precoz CIR especialmente si se asocia a Dopple patológico, Hidramnios, Oligoamnios, malforma-ciones mayores	(a)≥3mm (b) ≥6mm Aparición de más de uno de los marcadores citados
Centro 2	SI	12	Cualquier edad	Sonoluscencia nucal	(a)≥3mm
Centro 3	SI	11-12	Cualquier edad	Sonoluscencia nucal	(a)≥3mm
Centro 4	SI	12	Cualquier edad	Sonoluscencia nucal Otros marcadores de cromosomapatías	
Cataluña	NO	-	-	-	-
Ceuta	NO	-	-	-	-

…/…

(n=30)

Comunidad Valenciana					
Centro 1	NE	NE	NE	NE	NE
Centro 2	NE	NE	NE	NE	NE
Centro 3	SI	12	Cualquier edad	TN	>3,4 mm
La Rioja	SI	14-15	NE	Pliegue nucal (a) y otros	(a) >5mm
Madrid					
Centro 1	SI	12	NE	Sonoluscencia nucal	>3mm
Centro 2	NO	-	-	-	-
Centro 3	SI	10-14	Todas	Pliegue nucal	NE
Centro 4	SI	11-13 (1º T) y 2º T	NE	NE	NE
Centro 5	SI	11-13 (1 T) 15-16 (2 T)	cualquier edad	Translucencia nucal	NE
Centro 6	SI	NE	Cualquier edad	Sonoluscencia nucal	NE
Melilla	SI	12 S	>35 años	Pliegue nucal	> 5mm
Navarra					
Centro 1	SI	NE	NE	Translucencia nucal	>3 mm
Centro 2	SI	11-14	cualquier edad	Sonolucencia nucal	Valor > percentil 95
País Vasco	SI	NE	Cualquier edad	NE	NE

T: trimestre de gestación, CIR: crecimiento intrauterino retardado, *Información referente a las provincias de Toledo, Ciudad Real, Guadalajara y Cuenca. No incluye Albacete; AC: Amniocentesis. NE: No especificado.

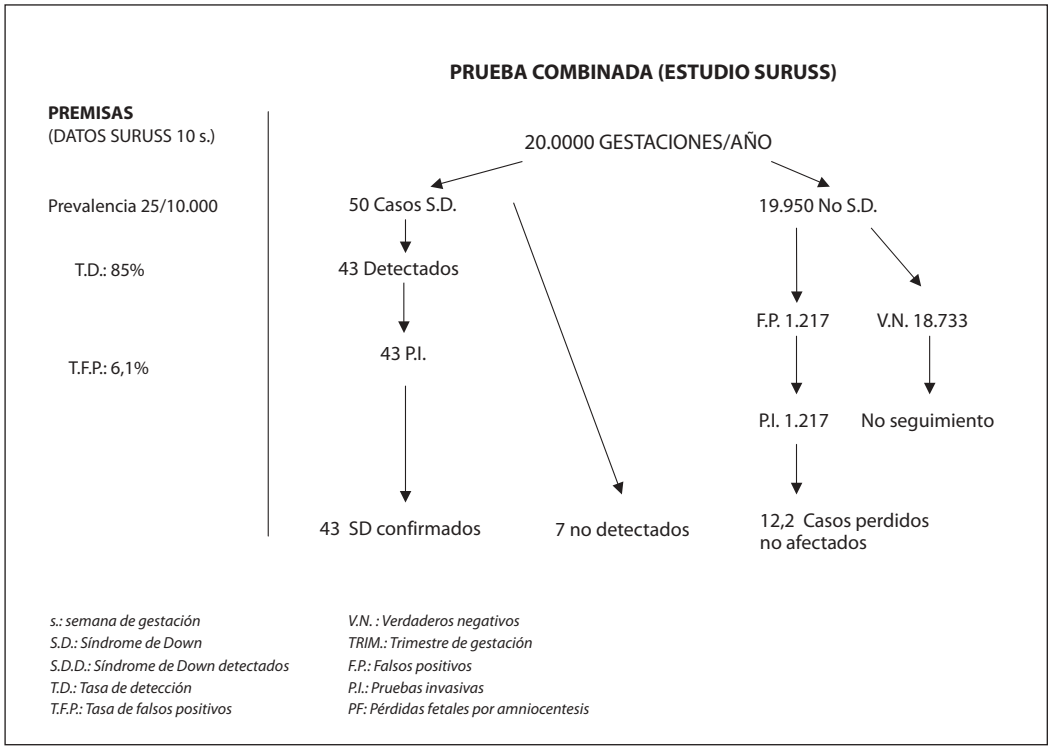
ANEXO 4. **ESTRATEGIAS DE CRIBADO BIOQUIMICO EN PAISES EUROPEOS**

Alemania	NO (sin financiación)	-	-	-	-
Croacia	SI	1º T: 10-14 2º T: 15-18	NE	1º T: PAPP-A + ßhCG 2ºT: AFP+ßhCG+uE3	NE
Dinamarca	SI	8(+0)-13(+6)	todas	Combinada (TN+ßhCG+ PAPP-A)	NE
Francia	SI	14-16	todas	NE	NE
Irlanda	NO	-	-	-	-
Noruega	NO	-	-	-	-
Países Bajos	SI	15	>35 años	AFP + ß hCG+ uE3	NE
Portugal	NO	-	-	-	-
Reino Unido Inglaterra y Gales	SI	NE	todas	Cualquier prueba con TD≥60% y TFP<3% (A partir de abril 2007 P. Combinada del 1º T o P. Integrada)	NE
Esco≤cia	SI	2º T	todas	Doble prueba (NE)	NE
Irlanda del Norte	NO	-	-	-	-
Suecia	NO	-	-	-	-
Suiza	SI	1ºT: 10-14 2º T: 15-19	todas	Integrada: (1º T) TN+PAPP-A + ßhCG + (2ºT) AFP	-

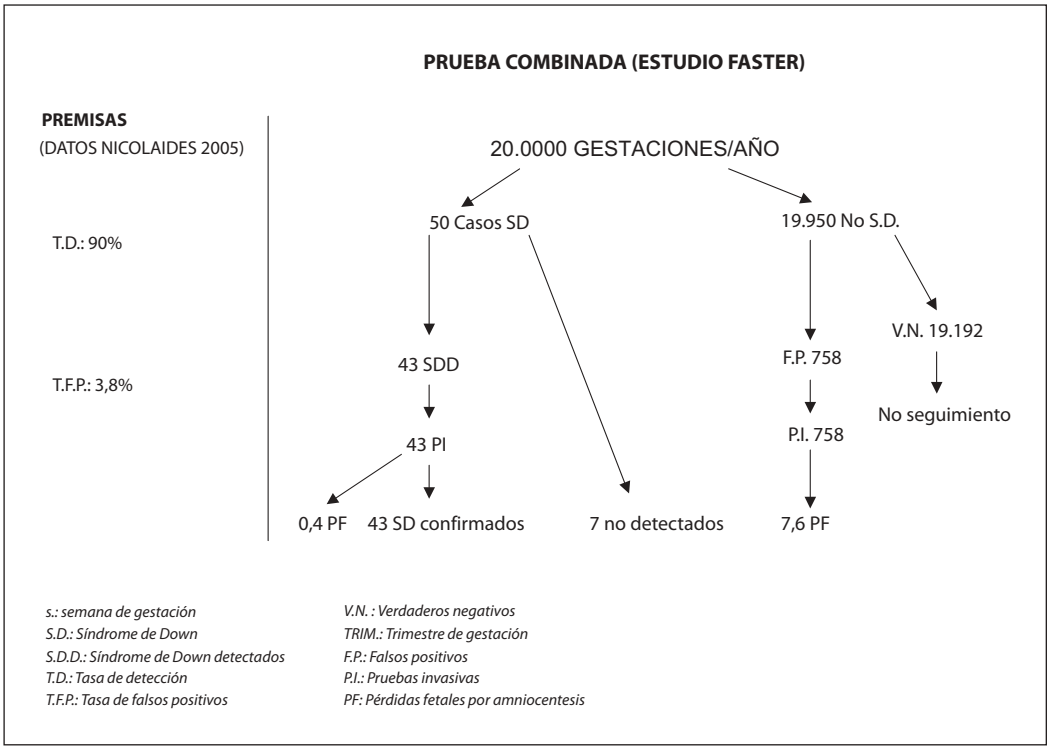
Fuente: EUROCAT, European Surveillonce of Congenital Anomalies. WHO Collaborating Centre of the Epioemiologic Surveillonce of Congenital Anomalies. Special report: Prenatal Screening Policies in Europe 2005.s

ANEXO 5. APLICACIÓN TEÓRICA DE LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS

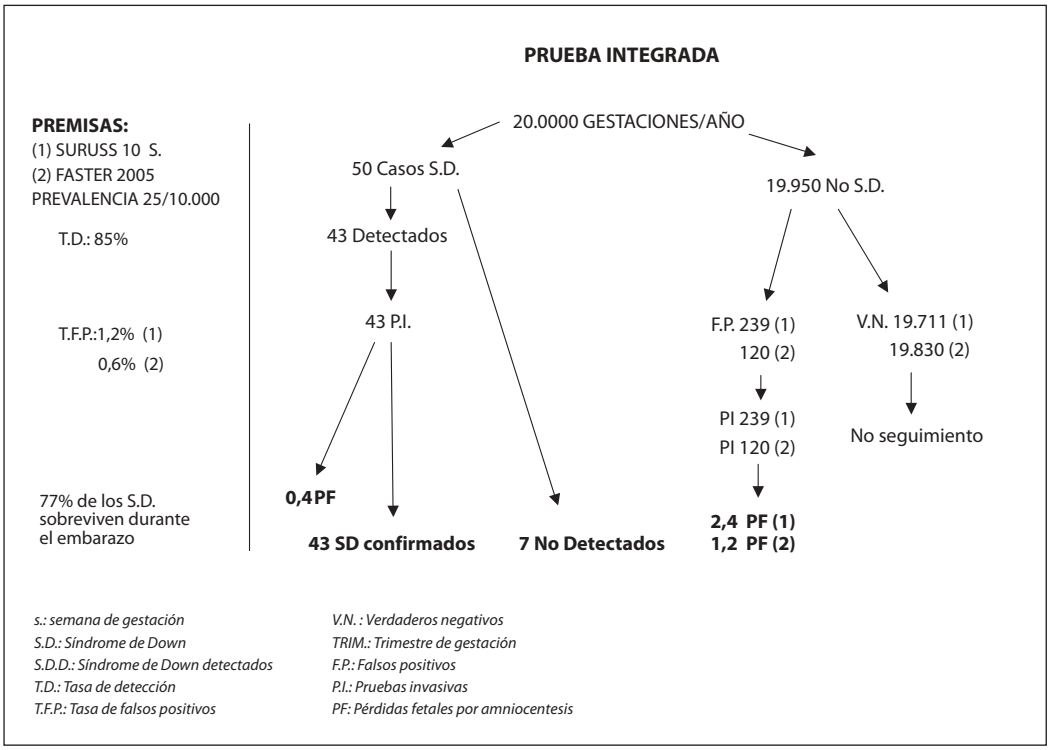
Esquema 1: **Prueba Combinada aplicada a una población con prevalencia del SD 25/10.000 nacidos y 20.000 gestaciones/año según datos estudio SURUSS (Wald 2003)**



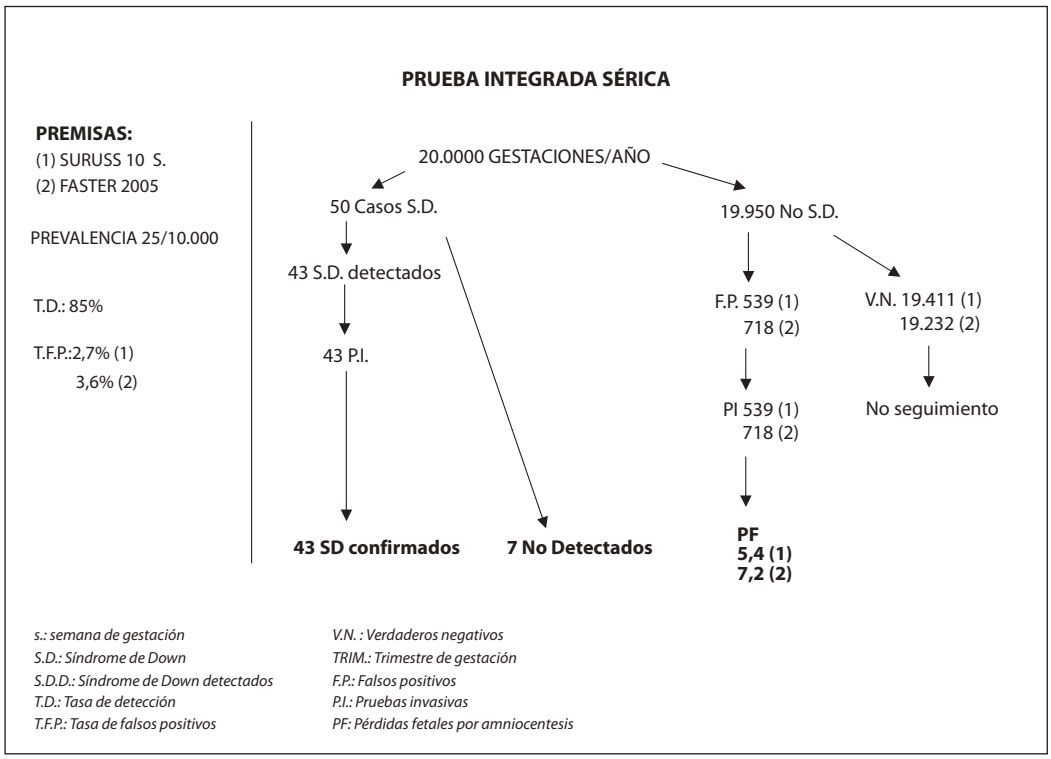
Esquema 2: **Prueba Combinada aplicada a una población con prevalencia del SD de 25/10.000 nacidos y 20.000 gestaciones/año según datos del estudio publicado por Nicolaides en 2005**



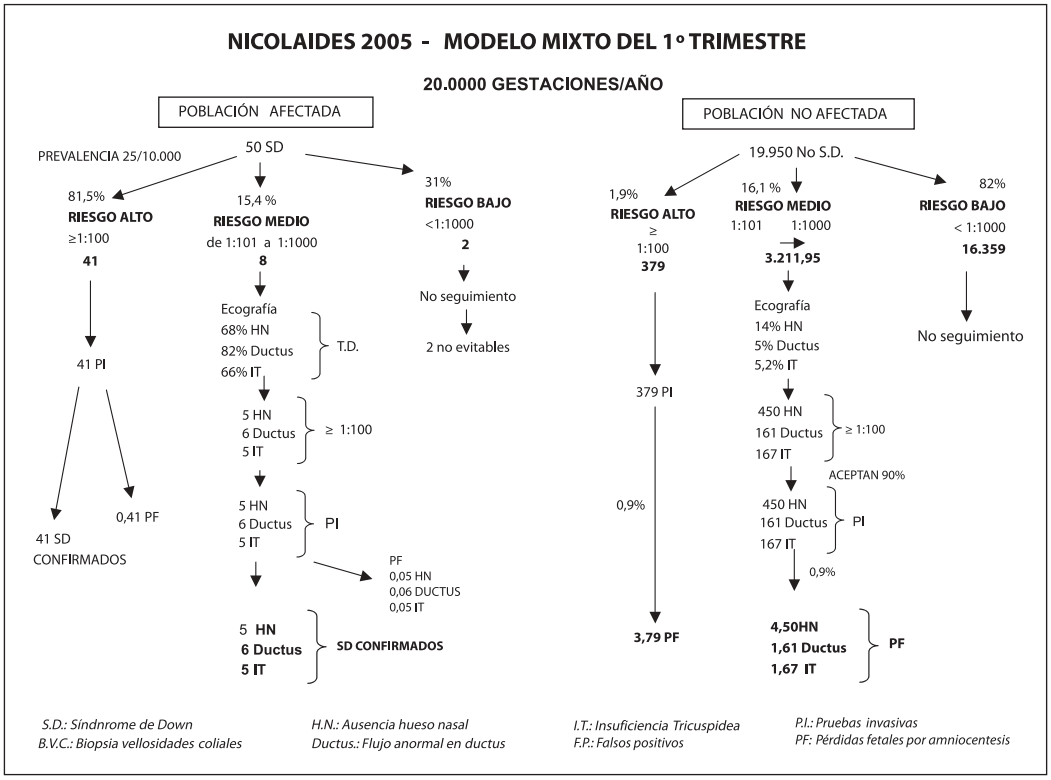
Esquema 3: **Prueba Integrada aplicada a una población con prevalencia del SD 25/10.000 nacidos y 20.000 gestaciones/año según datos de los estudios SURUSS y FASTER**



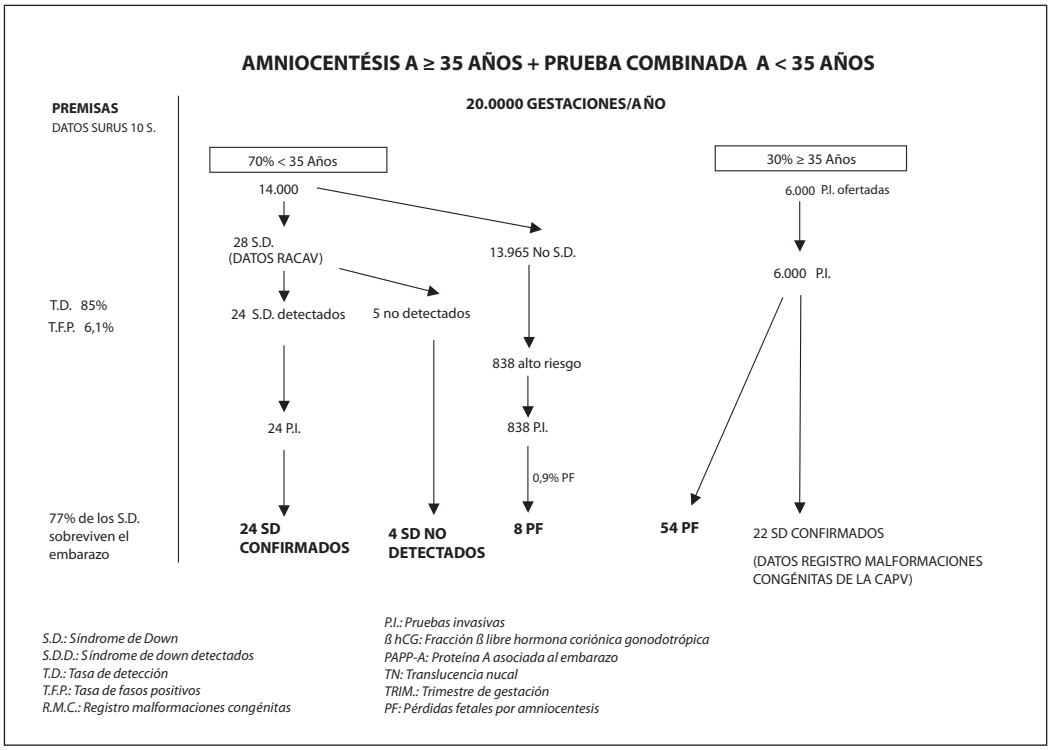
Esquema 4: **Prueba Integrada Sérica aplicada a una población con prevalencia del SD 25/10.000 nacidos y 20.000 gestaciones/año según datos de los estudios SURUSS y FASTER**



Esquema 5: **Estrategia de Dos fases del Primer Trimestre aplicado a una población con una prevalencia del SD de 25/10.000 y 20.000 gestaciones/año según datos del estudio de Nicolaides**



Esquema 6: **Estrategia mixta aplicada a una población con prevalencia del SD 25/10.000 nacidos y 20.000 gestaciones/año**



ANEXO 6. **CÁLCULO DE LA RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD**

PRECIOS APLICADOS EN EL ANÁLISIS (Fuente: Rueda 2003)

Concepto	Fuente	Precio 2002 €	Precio 2005 €
P. serológicas 1º trimestre	Laboratorios Cerba	30	32,96
P. serológicas 2º trimestre	Laboratorios Cerba H. Clínico Barcelona	24	26,37
Ecografía específica	Osakidetza (facturación terceros)	41,96	46,1
Amniocentesis	Osakidetza (facturación terceros)	226,35	248,69
Cariotipo	Osakidetza (facturación terceros)	301,69	331,47
Pérdida fetal	Osakidetza (facturación terceros)	773,37	849,37

PRUEBA COMBINADA

Afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	**50**	**33**	**1.648**
TD 85%	43		
Aceptan PI 90%	38	580	22.190
Interrupción Embarazo 99%	38	850	32.176
Pérdidas fetales 0,90%	0	850	293
Subtotal			**56.307**

No afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	**19.950**	**33**	**657.552**
TFP 6,1%	1.217		
Aceptan PI 90%	1.095	580	635.401
Interrupción Embarazo 99%	0	850	0
Pérdidas fetales 0,90%	10	850	8.376
Subtotal			**1.301.329**

Total	**1.357.636**
PI	38
Coste por cada SD confirmado	35.494

PRUEBA INTEGRADA

Afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	**50**	**59**	**2.967**
TD 85%	43		
Aceptan PI 90%	38	580	22.190
Interrupción Embarazo 99%	38	850	32.176
Pérdidas fetales 0,90%	0	850	293
Subtotal			**57.626**

No afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	**19.950**	**59**	**1.183.634**
TFP 6,1%	239		
Aceptan PI 90%	215	580	124.997
Interrupción Embarazo 99%	0	850	0
Pérdidas fetales 0,90%	2	850	1.648
Subtotal			**1.310.278**

Total	**1.367.904**
PI	38
Coste por cada SD confirmado	35.762

PRUEBA INTEGRADA SÉRICA

Afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	**50**	**59**	**2.967**
TD 85%	43		
Aceptan PI 90%	38	580	22.190
Interrupción Embarazo 99%	38	850	32.176
Pérdidas fetales 0,90%	0	850	293
Subtotal			**57.626**

No afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	**19.950**	**59**	**1.183.634**
TFP 2,7%	239		
Aceptan PI 90%	485	580	281.243
Interrupción Embarazo 99%	0	850	0
Pérdidas fetales 0,90%	4	850	3.707
Subtotal			**1.468.584**

Total	**1.526.210**
PI	38
Coste por cada SD confirmado	39.901

ESTRATEGIA EN DOS FASES PRIMER TRIMESTRE

Afectados SD

	Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
RIESGO ALTO	Prueba Combinada	50	33	1.648
	Estimación Riesgo Alto 81,50%	41		
	Aceptan PI 100%	41	580	23.642
	Interrupción Embarazo 99%	40	849	34.266
	Pérdidas fetales 1%	0,41	849	346
	Subtotal			58.253
RIESGO MEDIO	Estimación Riesgo Medio 15,40%	8		
	Ecografía Específica	8	46	355
	Ecografía positiva HN 68%	5		
	Ecografía positiva Ductus 82%	6		
	Ecografía positiva IT 66%	5		
	Ecografía HN y aceptan PI 100%	5	580	3.038
	Ecografía Ductus y aceptan PI 100%	6	580	3.663
	Ecografía IT y aceptan PI 100%	5	580	2.948
	Interrumpen embarazo HN 99%	5	850	4.405
	Interrumpen embarazo Ductus 99%	6	850	5.311
	Interrumpen embarazo IT 99%	5	850	4.275
	Pérdidas fetales HN 1%	0,05	850	44
	Pérdidas fetales Ductus 1%	0,06	850	54
	Pérdidas Fetales IT 1%	0,05	850	43
	Subtotal HN			7.842
	Subtotal Ductus			9.383
	Subtotal IT			7.622
R. BAJO	Estimación Riesgo Bajo 3,10%	2		
	No seguimiento	2		

No afectados SD

	Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
RIESGO ALTO	Prueba Combinada	19.950	33	657.552
	Estimación Riesgo Alto 81,50%	379		
	Aceptan PI 100%	349	580	219.910
	Interrupción Embarazo 99%	0	849	0
	Pérdidas fetales 1%	3,79	849	3.220
	Subtotal			223.129
RIESGO MEDIO	Estimación Riesgo Medio 15,40%	3.212		
	Ecografía Específica	3.212	46	355
	Ecografía positiva HN 68%	450		
	Ecografía positiva Ductus 82%	161		
	Ecografía positiva IT 66%	167		
	Ecografía HN y aceptan PI 100%	450	580	260.882
	Ecografía Ductus y aceptan PI 100%	161	580	93.172
	Ecografía IT y aceptan PI 100%	167	580	96.899
	Interrumpen embarazo HN 99%	0	849	0
	Interrumpen embarazo Ductus 99%	0	849	0
	Interrumpen embarazo IT 99%	0	849	0
	Pérdidas fetales HN 1%	4,50	850	3.821
	Pérdidas fetales Ductus 1%	1,61	850	1.365
	Pérdidas Fetales IT 1%	1,67	850	1.419
	Subtotal HN			412.774
	Subtotal Ductus			242.608
	Subtotal IT			246.389
R. BAJO	Estimación Riesgo Bajo 3,10%	16.359		
	No seguimiento	16.359		

Total HN	**1.361.198**
Total Ductus	**1.192.573**
Total IT	**1,194.593**

SD Confirmados HN	**46**
SD Confirmados Ductus	**47**
SD Confirmados IT	**46**

Coste por cada SD Confirmados HN	**29.000**
Coste por cada SD Confirmados Ductus	**25.339**
Coste por cada SD Confirmados IT	**26.065**

PRUEBA MIXTA

Mujeres menores de 35 años

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	14.000,00	32,96	461.440,00
TD 0,85	17,89		
Aceptan PI 0,90	16,10	580,14	9.342,14
Interrupción Embarazo 0,99	15,94	849,71	13.546,26
Pérdidas fetales 0,01	0,14	849,71	123,15
Subtotal			**484.451,55**

Mujeres de 35 años o más

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Invasiva	6.000,00	32,96	197.760,00
Aceptan PI 0,90	5.400,00	580,14	3.132.756,00
Interrupción Embarazo 0,99	24,75	849,71	21.030,32
Pérdidas fetales 0,01	48,60	849,71	41.295,91
Subtotal			**3.392.842,23**

Total	3.877.294
Datos prevalencia casos SD	46
Coste SD confirmado	84.657

ANÁLISIS ECONÓMICO COMPARATIVO

Variables	Prueba Combinada	Prueba Integrada	Prueba Integrada Sérica	(HN) (D) (IT)	E. Dos Fases 1 Trimestre	Amniocentesis ≤ 35 años · P. Combinada < 35 años
Nº Prueba serológicas 1º Trimestre	20.000	20.000	20.000		20.000	14.000
Nº Prueba serológicas 2º Trimestre	0,00	20.000	20.000		0	0
Nº Prueba invasivas	1.259	282	581	(HN) (D) (IT)	875 587 592	6.024
Nº ecos. específicas	0	0	0		3.220	0
Pérdidas fetales	12,6	2,8	5,8	(HN) (D) (IT)	8,75 5,87 5,92	60,2
Coste global	1.436.317	1.388.279	1.564.433	(HN) (D) (IT)	1.361.198 1.192.573 1.194.593	4.244,74
Coste efectividad	33.796	32.665	36.810	(HN) (D) (IT)	29.600 25.339 26.065	92.262
Relación SD confirmados/ Pérdidas Fetales	3,37	15,08	7,31	(HN) (D) (IT)	5,26 8,01 7,74	0,76

Prevalencia	**25/10.000**
Afectados SD	**50**
No Afectados SD	**19.950**
TD	**85%**
Pérdidas fetales	**1%**
Casos SD en >=35	**22**
Casos SD en < 35	**24**

ANEXO 7. **MEDIDA DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL (NICOLAIDES 2004)**

- La edad gestacional debe ser de 11-13^{+6} semanas y la longitud cráneo-rabadilla de 45-84 mm.
- Debe de obtenerse un corte sagital medio del feto y la TN debe ser medida con el feto en posición neutra.
- Únicamente la cabeza fetal y el tórax superior deben incluirse en la imagen. La magnificación debe ser la máxima posible y siempre tal que cada mínimo movimiento de los calipers produzca un cambio de 0,1 mm.
- Debe medirse el máximo grosor de translucencia subcutánea entre la piel y el tejido que cubre la columna cervical. Debe prestarse especial atención a la hora de distinguir entre la piel fetal y el amnios.
- Los calipers deben situarse sobre las líneas que definen el grosor de la TN, la cruz del caliper debe ser difícilmente visible a medida que surge el borde de la línea y no debe verse en el fluido nucal.
- Durante la exploración debe de tomarse más de una medida y anotar finalmente la mayor de ellas.

ANEXO 8. **TABLAS DE EVIDENCIA**

Tabla 1. **Estudios prospectivos sobre cribado del Síndrome de Down**

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS				CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
NOMBRE REFERENCIA Estudio FASTER PRIMER/A AUTOR/A Malone AÑO DE PUBLICACIÓN 2005 LUGAR DE PUBLICACIÓN EEUU PERIODO DE REALIZACIÓN 10/1999 a 12/2002 LUGAR DE REALIZACIÓN EEUU	DISEÑO prospectivo OBJETIVOS Proporcionar datos comparativos directos sobre los diferentes enfoques del cribado del SD	NÚMERO DE PARTICIPANTES 33.546 con datos completos CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES >=35 años 78,4%, < 35 años 21,6%. Raza blanca 66,9%. Edad gestacional 44,8% 12 s. 0 días a 12 s. 6 días	PRUEBA DIAGNÓSTICA Diferentes comunicaciones de pruebas de cribado del SD: TN, serológica del 1º T, Combinada 1º T, Cuádruple 2º T, Triple 2º T, Integrado, Integrado sérico, Secuencial independiente, Secuencial por pasos. CRITERIOS 1º trimestre punto de corte riesgo 1:150, 2º trimestre 1:300 PRUEBA DE COMPARACIÓN cariotipo CRITERIOS determinación de la trisomía	Estrategia	TD	TFP	Pérdidas fetales	Los resultados apoyan el uso del cribado combinado del 1º trimestre excepto en el caso de embarazo múltiple y en este caso el cribado a las 11 semanas ofrece los mejores resultados. El cribado del 2º t. presenta mayor tasa de falsos positivos que el del 1º t. Los mejores resultados los proporciona la combinación de marcadores del 1º y 2º trimestre. El cribado secuencial independiente presenta una alta TFP por lo que no se recomienda. El cribado secuencial por etapas presenta una alta TD: 95% (si se hace la 1ª parte a las 11 semanas y con una TFP del 2,5%)		ALTA
				Integrada	85	0,8	9			
				Integrada sérica	85	4,4	19			
				Combinada	85	3,8	44			
				Cuádruple	85	7,3	45			
				Triple	85	14	67			
				Doble	85		94			
				TN	85	20,0	144			

Tabla 2. **Revisiones sistemáticas sobre el cribado del Síndrome de Down**

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
NOMBRE REFERENCIA Nicolaides 2005 PRIMER/A AUTOR/A Nicolaides AÑO DE PUBLICACIÓN 2005 LUGAR DE PUBLICACIÓN Reino Unido PERIODO DE REALIZACIÓN 6/1998 a 12/2003	DISEÑO prospectivo OBJETIVOS Valorar la efectividad de la P. combinada y examinar impacto potencial de cribado escalonado del 1º t.	FUENTE DE POBLACIÓN maternidades NÚMERO DE PARTICIPANTES 75.821 CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES media edad: 31 (13-49 años); edad gestacional media: 12 (11+0, 13+6) semanas, LCC media: 62 (45-84)	PRUEBA DIAGNÓSTICA TN+ betaHCG libre+PAPP-A sólo o añadiendo análisis ecográfico de ausencia hueso nasal, insuficiencia tricuspidea, fliujo anormal en ductus venoso CRITERIOS punto de corte 1:100. No describe la positividad para las pruebas individuales PRUEBA DE COMPARACIÓN biopsia vellosidades coriales CRITERIOS análisis cariotipo	Estrategia TD TFP Pérdidas fetales Hueso nasal 92,0 2,1 Flujo ductos 94,2 2,7 I. tricuspidea 91,7 2,7	La P. combinada presenta TD del 90% para una TFP 5% y una TD de 75 a 80% con TFP de 1% y 2%. La P. escalonada del 1º trimestre presenta TD del 90% con TFP entre 2-3%	Llama la atención que los datos de la P. combinada son bastante más positivos que en otros estudios.	ALTA

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
NOMBRE REFERENCIA: estudio SURUSS PRIMER/A AUTOR/A Wald NJ AÑO DE PUBLICACIÓN 2003 LUGAR DE PUBLICACIÓN Reino Unido PERIODO DE REALIZACIÓN sept 1996-mayo2001 LUGAR DE REALIZACIÓN Reino unido y Austria	DISEÑO estudio prospectivo OBJETIVOS Identificar el método de cribado antenatal para el Síndrome de Down más efectivo, seguro y más coste-efectivo	FUENTE DE POBLACIÓN centros de maternidad NÚMERO DE PARTICIPANTES 47.507 CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES edad media 29. % de > o = 35 años: 16%. Nº síndromes de Down 101	PRUEBA DIAGNÓSTICA se explica cada prueba ecográfica y serológica PRUEBA DE COMPARACIÓN cariotipo CRITERIOS se establece según la mediana de cada centro	Estrategia / TD / TFP / Pérdidas fetales Integrada 85 1,2 9 Integrada sérica 85 2,7 19 Combinada 85 6,1 44 Cuádruple 85 6,2 45 Triple 85 9,3 67 Doble 85 13,1 94 TN 85 20,0 144	En relación con la eficacia, la seguridad y el coste la Prueba Integrada es la prueba de elección. Añadir otros marcadores aporta poco beneficio. La tasa de falsos positivos para una TD del 85% fue de 1,2% si la TN se obtiene adecuadamente en todas las gestaciones y si PAPP-A se obtiene a la 10 semanas. Si la TN no está disponible la Prueba Integrada Sérica es el siguiente método de lección (TFP 2,7% con TD del 85%). Para las mujeres que se presentan al cribado por primera vez en el 2º trimestre el cuádruple prueba es de elección. Para mujeres que quieren los resultados antes de la semana 14 la Prueba Combinada es la mejor opción.		ALTA

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISBN 978-84-457-2579-5

P.V.P.: 10 €