Descripción del estado de situación del cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes -principalmente Síndrome de Down- en el Estado español y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual

AATRM Núm. 2006/03

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud
Ministerio de Sanidad y Consumo
Instituto de Salud Carlos III
AETS Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Descripción del estado de situación del cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes -principalmente Síndrome de Down- en el Estado español y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AATRM Núm. 2006/03

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Descripción del estado de situación del cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes, principalmente Síndrome de Down (SD), en el Estado español y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual. – (Informes, estudios e investigación) (Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, AATRM; 2006/03)
Referencias bibliográficas. – Texto en castellano, resumen en inglés
ISBN 9788439378884
I. Estrada, M.D. (Maria Dolors), ed. II. Guillén, Mireia III. España. Ministerio de Sanidad y Consumo IV. Cataluña. Departament de Salut V. Colección: Informes, estudios e investigación VI. Colección: Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, AATRM; 2006/03
1. Cromosomas humanos – Aberraciones – Diagnóstico – España 2. Down, Síndrome de – Diagnóstico – España 3. Diagnóstico prenatal – España
576.316:616-053.1(460)

Coordinación: Maria Dolors Estrada
Autoría: Mireia Guillén(1), Maria Dolors Estrada(1), María Luisa Iruretagoiena(2), Jorge Taboada(2), Marta López de Argumedo(2), Juan Luis Lapuente(2), Mª Asun Gutiérrez(2), Ana Feijas(3), Luís G Cuntín(3), Juan Francisco Gestoso(4), Ángela Luz García(4) y Teresa Cerdá(4)
(1) Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM) de Cataluña
(2) Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco-OSTEBA
(3) Obradoiro de Socioloxía, SL (Santiago de Compostela)
4) Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (Avalia-T)

Para citar este informe: Estrada MD, coordinadora. Guillén M, Estrada MD, Iruretagoiena ML, Taboada J, López de Argumedo M, Lapuente JL, Gutiérrez MA, Feijas A, Cuntín LG, Gestoso JF, García AL, Cerdá T. Descripción del estado de situación del cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes -principalmente Síndrome de Down- en el Estado español y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Cataluña; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/03.

Edita: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Cataluña
Roc Boronat, 81-95 . 08005 Barcelona
www.aatrm.net

NIPO: 354-07-092-7

ISBN: 978-84-393-7888-4

Depósito Legal: B-57443-2007

© Ministerio de Sanidad y Consumo
© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Cataluña

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

http://publicaciones.administracion.es

Descripción del estado de situación del cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes -principalmente Síndrome de Down- en el Estado español y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual

AATRM Núm. 2006/03

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Cataluña.

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud

Ministerio de Sanidad y Consumo
Instituto de Salud Carlos III
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Índice

Prefacio 9

Conclusiones y recomendaciones generales 11

Objetivo 1. Describir la situación actual del cribado y detección prenatal del Síndrome de Down en España e identificar los trazos comunes y diferenciales entre las estrategias o programas vigentes en las CC.AA. 13

Objetivo 2. Actualizar la revisión sistemática de la literatura sobre la validez de las diferentes estrategias disponibles de cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes (principalmente, Síndrome de Down) 27

Objetivo 3. Evaluación económica de las diferentes estrategias de cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes (principalmente, Síndrome de Down) 51

Objetivo 4. Identificación de barreras a la implementación de estrategias de cribado prenatal de cromosomopatías fetales más frecuentes (principalmente, Síndrome de Down) en el SNS 71

Objetivo 5. Estudio cualitativo sobre las opiniones, percepciones y preferencias de las mujeres españolas en torno al cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes (principalmente, Síndrome de Down) 93

English summary 117

Prefacio

En este documento se presentan los resultados del proyecto "Descripción del estado de situación del cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes, principalmente Síndrome de Down (SD), en el Estado español y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual."

Debido al número de objetivos del proyecto y a la extensión de los resultados, el equipo de investigación ha decidido presentar primero las conclusiones y recomendaciones generales y después los resultados de forma desagregada siguiendo el orden establecido en el protocolo y que se muestra a continuación. Después de describir a los autores y asesores de cada objetivo se incluye un resumen (el resumen en inglés se encuentra al final del documento).

Objetivo 1: Describir la situación española del cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes (principalmente, SD).

Objetivo 2: Actualizar la revisión sistemática sobre la validez de las estrategias de cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes.

Objetivo 3: Evaluación económica de las estrategias de cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes.

Objetivo 4: Identificar barreras a la implementación de las mejores estrategias de cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes.

Objetivo 5: Describir las opiniones, vivencias y percepciones en torno al cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes.

El equipo de investigación agradece a las Consejerías/Departamentos de Sanidad españoles su colaboración en facilitar los datos necesarios y a los profesionales expertos y mujeres su participación en los diferentes grupos focales.

Conclusiones y recomendaciones generales

Conclusiones

Excepto en Andalucía, Asturias, La Rioja y Cataluña, donde existe un programa autonómico documentado, en el resto de Comunidades Autónomas (CC.AA.) no existe una política única y pública sobre el procedimiento a seguir ante el cribado prenatal de las cromosomopatías más frecuentes.

Las CC.AA. que no disponen de programa, siguen diferentes estrategias determinadas por diferentes colectivos o profesionales o se desconoce cual es el proceder.

Las pruebas que ofrecen mejores resultados en cuanto a efectividad y seguridad son las que combinan marcadores del primer y segundo trimestre en comparación con las del primer trimestre o segundo trimestre aisladas.

Las pruebas del primer trimestre se presentan como una buena opción de cribado, aunque presentan mayores tasas de falsos positivos para una misma tasa de detección que la mayoría de pruebas del primer y segundo trimestre conjuntas.

Las alternativas que presentan un menor coste global de implantación y una mejor relación coste-efectividad son la Prueba Secuencial Contingente, la Prueba Secuencial Escalonada y la Prueba Secuencial del primer trimestre que utiliza como marcadores ecográficos el flujo ductal anómalo y la insuficiencia tricuspídea.

De las alternativas analizadas, la Prueba Combinada es la que presenta un mayor coste global de implantación y la menos coste-efectiva.

Las barreras y dificultades (administrativas, funcionales, económicas y ético-morales) pueden variar en función del contexto, lo que dificulta la implantación y desarrollo de un programa de cribado único en el ámbito del Sistema Nacional de Salud (SNS).

No obstante, se considera necesario llegar a un acuerdo de mínimos en materia de cribado en el ámbito del SNS que defina de manera explícita los criterios de calidad necesarios y exigibles.

Las mujeres españolas son partidarias de la realización de cribado prenatal de cromosomopatías.

Entre los diferentes tipos de cribado optan por aquella estrategia que suponga un menor número de pérdidas fetales siempre que permita detectar como mínimo el 90% de los casos.

En la toma de decisiones sobre la elección del método de cribado, las mujeres consideran más importante el riesgo de pérdida fetal que disponer del resultado del cribado en el primer trimestre.

Recomendaciones

Desarrollar programas poblacionales de cribado y diagnóstico prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes, en especial el Síndrome de Down (SD).

Estos programas deberían cumplir unos criterios básicos y comunes en todo el SNS para garantizar su calidad y la equidad en el acceso.

La información sobre los diferentes programas ofertados en el SNS debería ser de fácil acceso, pública y actualizada.

En el momento de optar por la aplicación de una alternativa concreta será necesario tener en cuenta, junto a la efectividad, seguridad y el coste-efectividad de las distintas alternativas, las preferencias y valores de las mujeres embarazadas a la hora de elegir un método de cribado así como la viabilidad de la implantación del programa de cribado.

Los aspectos ético-morales deben ser considerados antes de establecer las estrategias.

Los aspectos estudiados en este proyecto deberían ser considerados en la actualización o elaboración de nuevos programas, por lo que es necesario que su contenido sea actualizado ante nueva evidencia.

Objetivo 1. Describir la situación actual del cribado y detección prenatal del Síndrome de Down (SD) en España e identificar los trazos comunes y diferenciales entre las estrategias o programas vigentes en las Comunidades Autónomas (CC.AA.) Españolas

Mireia Guillén y Maria-Dolors Estrada.
Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM) de Cataluña

Resumen

INTRODUCCIÓN: La información actual sobre el cribado y diagnóstico prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes, principalmente SD, en España es limitada y la disponible indica variabilidad. OBJETIVOS: Describir la situación actual del cribado y diagnóstico prenatal del SD en las CC.AA. españolas. MÉTODO: Estudio descriptivo transversal comparativo de los programas documentados (dispongan de documento oficial) de cribado y diagnóstico prenatal vigentes en las CC.AA. españolas (n=19). Se consultaron las páginas web de las Consejerías/Departamentos de Sanidad (abril 2007) y se las entrevistó vía telefónica (mayo-junio 2007). Se elaboraron tablas de evidencia y el análisis fue descriptivo. RESULTADOS: Solo 4/19 CC.AA. españolas (21%) disponen de un programa documentado de cribado y diagnóstico prenatal (Andalucía, Asturias, Cataluña y La Rioja). En 12/19 (63,2%) no disponen (Navarra y Canarias no lo tienen documentado) y se desconoce en las 3 CC.AA. restantes (15,8%) (Castilla-La Mancha, Ceuta y Melilla). Tres de los 4 programas autonómicos disponibles recomiendan el cribado combinado en el primer trimestre para cribar a las gestantes independientemente de su edad. La información del resto es heterogénea e incompleta para poder establecer comparaciones. No obstante,

la edad de la mujer sigue siendo el criterio para indicar las pruebas invasivas en algunas autonomías. La situación actual *vs*. año 2002 indica que solo La Rioja ha mejorado al disponer actualmente de programa. No obstante, la información obtenida no ha permitido confirmar si los 4 programas vigentes en el 2002 lo siguen siendo ahora o no. CONCLUSIONES: No hay una estrategia clara documentada ante el cribado y diagnóstico prenatal en la mayoría de CC.AA. españolas. Se ha observado una importante falta de fuentes de información escrita y la obtenida mediante entrevista telefónica no ha mejorado la calidad de la misma. Se considera urgente establecer/actualizar programas de cribado y diagnóstico de las cromosomopatías fetales más frecuentes, en especial del SD en aquellas CC.AA. donde no existe o están obsoletos. Se recomienda además de tener en cuenta la evidencia científica disponible y las opiniones de los expertos y pacientes españolas obtenidas en los objetivos de este proyecto del Sistema Nacional de Salud.

Justificación

La información sobre el estado actual del cribado y diagnóstico prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes, principalmente SD, en España es limitada y la disponible indica que existe variabilidad entre los programas (tipo de cribado que se ofrece, trimestre de gestación en el que se realiza, marcadores utilizados, puntos de corte, edad materna, etc.).

Disponer de información actual sobre este aspecto permitiría verificar la variabilidad inter e intra CC.AA., impulsar la implementación de programas efectivos y contextualizados en aquellas CC.AA. donde no existen, redefinir o actualizar aquellos programas vigentes que no incluyen las estrategias recomendadas en base a la evidencia científica disponible, entre otras utilidades potenciales. En definitiva, poner al alcance de las gestantes españolas esta prestación con la organización, estructuras y técnicas necesarias para prevenir las cromosomopatías fetales.

Introducción

El SD representa el trastorno cromosómico más frecuente siendo el síndrome malformativo más común y una de las causas de discapacidad psíquica; se asocia además a una discapacidad social y física importante y carece de tratamiento curativo específico. Es por ello, que las medidas preventivas tienen una especial relevancia enfocándose las acciones de Salud Pública hacia la prevención primaria (evitar que el SD se produzca), secundaria (detección precoz del SD) y terciaria (adecuada adaptación social del SD).

El riesgo de SD se incrementa con la edad materna, razón por la cual fue el primer criterio utilizado para seleccionar a la población de riesgo tributaria de ser sometida a amniocentesis. El punto de corte de edad materna

en 35 años se estableció en la década de los 70 teniendo en cuenta la relación entre el riesgo de gestación afectada con SD y el riesgo de pérdida fetal debida al procedimiento.[1] En los últimos años, se ha impulsado la aplicación de pruebas de cribado prenatal basadas en la determinación de marcadores bioquímicos y ecográficos que de forma aislada presentan una baja tasa de detección. Por ello, frecuentemente se usan diferentes combinaciones de dichos marcadores.

El cribado bioquímico o serológico se realiza midiendo en sangre materna una serie de sustancias (marcadores bioquímicos). Estos marcadores normalmente están presentes en la sangre materna durante el curso del embarazo pero modifican sus niveles en presencia de ciertas alteraciones fetales (SD, trisomías 18 y 13, defectos del cierre del tubo neural y de pared abdominal, etc.) y de patologías obstétricas.

El cribado ecográfico permite detectar malformaciones estructurales del feto. En el año 1985 se describió la asociación entre el incremento del pliegue nucal de los fetos en el 2º trimestre de gestación con alteraciones cromosómicas. Poco después varios estudios confirmaron esta asociación en el primer trimestre de gestación, pero en esta fase del embarazo se usó el término de 'translucencia nucal'(TN)[3,4] que es la apariencia ecográfica del acúmulo subcutáneo de líquido detrás del cuello fetal. Además de la TN, los marcadores ecográficos del SD en el primer trimestre que están alcanzando cierta relevancia son: flujo del ductus venoso y hueso nasal.[5]

En ambos tipos de cribado, bioquímico y ecográfico, es importante destacar que no diagnostican el SD sino tan solo informan (estiman) el riesgo que tiene una gestante de ser portadora de un feto con esta cromosomopatía. A partir de esta información, la gestante/pareja deberá decidir si desea someterse o no a un procedimiento diagnóstico.

Determinadas particularidades de la embarazada (edad, peso, raza, consumo de tabaco, diabetes, etc.) así como si el embarazo es o no por fecundación *in vitro* o gemelar, influyen en el cálculo del riesgo.

Para calcularlo se utilizan programas informáticos que comparan los marcadores bioquímicos y ecográficos de la paciente con las medianas de gestantes de su edad gestacional, lo que se expresa como múltiplos de la mediana (MoM). Las combinaciones más utilizadas en el cribado del SD se describen en la **Tabla 1**.

El diagnóstico prenatal de las cromosomopatías fetales se inició a finales de los años 50 tras la posibilidad de cultivar las células del líquido amniótico (entre 2 y 3 semanas) y poder determinar el cariotipo fetal y diagnosticar, por primera vez, un SD. Los métodos utilizados para la extracción de células fetales son: amniocentesis (AC), biopsia de vellosidades coriales (BVC) y cordocentesis (CC).

Tabla 1: Cribado prenatal con marcadores bioquímicos y/o ecográficos[2]		
Denominación	**Periodo de gestación**	**Marcadores**
Doble prueba	2 trimestre (T)[a]	AFP + hCG (tanto β, como total)
Triple prueba	2T	AFP + uE3 + hCG (tanto β, como total)
Cuádruple prueba	2 T	AFP + uE3 + hCG (tanto β, como total) + Inhibina-A
Prueba combinada	1 T[b]	TN + β-hCG + PAPP-A
Prueba integrada	1 y 2 T	Cuádruple prueba + TN + PAPP-A
Prueba integrada sérica	1 y 2 T	Cuádruple prueba + PAPP-A

AFP:alfafetoproteína, β-hCG: fracción beta de la gonadotropina coriónica humana; hCG: gonadotrofina coriónica humana, uE3: estriol no conjugado, PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; TN: translucencia nucal
a 14-20 semanas de gestación (SG)
b 10-13 SG

La AC se realiza entre las 14-17 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%.[6] La BVC se utiliza en el primer trimestre (10-13) y se puede realizar por vía transcervical o transabdominal. Se asocia también a un riesgo de pérdida fetal que es mayor vía transabdominal (1-1,5% vs. 3% vía transcervical). La CC consiste en extraer sangre fetal mediante la punción del cordón umbilical guiada por ecografía que se suele realizar a partir de la semana 19 del embarazo. Los riesgos de pérdida fetal de esta prueba se sitúan alrededor del 1,5%.

Estos procedimientos proporcionan la muestra para realizar el cariotipo que permite el diagnóstico de certeza, pero como se ha visto no están exentos de riesgos. Hecho que ha motivado la necesidad de establecer indicaciones precisas para los mismos y que en los últimos años han impulsado la aplicación de pruebas de cribado prenatal basadas en la determinación de marcadores bioquímicos y ecográficos que reduzcan la práctica de dichas técnicas invasivas.

Objetivo

Describir la situación actual del cribado y diagnóstico prenatal del SD en España e identificar los trazos comunes y diferenciales entre las estrategias o programas vigentes en las CC.AA. españolas (incluidas las dos provincias autónomas de Ceuta y Melilla).

Metodología

Estudio descriptivo transversal comparativo de los programas documentados de cribado y diagnóstico prenatal de las cromosopatías fetales más frecuentes, en especial del SD existentes a nivel del Estado español.

La estrategia para obtener dichos programas consistió en la consulta de las páginas web de las consejerías/departamentos de sanidad de las 19 CC.AA. españolas (Andalucía, Aragón, Asturias, Islas Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla-La Mancha, Castilla-León, Cataluña, Ceuta, Comunidad Valenciana, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Melilla, Murcia, Navarra y País Vasco). Uno de los autores (MG) realizó las consultas mediante el buscador de la página (cuando estaba disponible) utilizando lenguaje libre (programa, cribado prenatal, SD, salud materno-infantil, cribado bioquímico, ecográfico, etc.) durante el mes de abril de 2007. Ante la dificultad para identificar los programas autonómicos vía página web, el equipo investigador decidió recoger información de contacto de los responsables de las consejerías/departamentos de salud o instituciones relacionadas con el tema de interés para completar la estrategia de búsqueda realizada vía Internet con la vía telefónica.

La consulta telefónica a las consejerías/departamentos de Sanidad u otras instituciones relacionadas con el programa se realizó el mes de mayo y principios de junio de 2007. Para ello, se diseñó un guion telefónico con el objetivo de homogeneizar la entrevista y se redactó una carta de presentación del proyecto que se envió a cada contacto. A partir de estas llamadas se concretaron las personas directamente relacionadas con los programas de cribado y diagnóstico prenatal de cada autonomía. Se realizaron varias rondas de recordatorio tanto vía teléfono como correo electrónico.

Los criterios de inclusión del estudio fueron los siguientes: ser programas de cribado y diagnóstico prenatal de las cromosomopatías fetales, de ámbito autonómico y vigentes. Se excluyeron aquellos protocolos, recomendaciones, guías de ámbito hospitalario, de sociedades científicas o desarrolladas a criterio facultativo. Ante la falta de programas, se ha incluido la información obtenida durante las consultas con las CC.AA.

Se revisaron los documentos identificados y se elaboró una tabla de evidencia para facilitar la comparación entre programas. En las tablas de evidencia se incluyeron los apartados siguientes: a) CC.AA., b) grupos de riesgo según edad (grupo I: gestantes que por edad y/u otros riesgos asociados tienen una probabilidad más alta de concebir un hijo con alteraciones cromosómicas; grupo II: gestantes que por edad y/u otros riesgos asociados tienen una probabilidad baja (o muy baja) de concebir un hijo con alteraciones cromosómicas) y otros riesgos asociados (padres portadores de alguna cromosomopatía, antecedentes familiares, hijos con alteraciones cromosómicas, etc.),

c) primer trimestre de gestación: cribado ecográfico y/o bioquímico según edad y riesgos asociados (se debe indicar el marcador utilizado, la semana de gestación y el punto de corte), d) segundo trimestre de gestación: cribado ecográfico y/o bioquímico según edad y riesgos asociados (se debe indicar el marcador utilizado, la semana de gestación y el punto de corte), y diagnóstico prenatal (se debe indicar el procedimiento realizado: AC, BVC, CC así como la semana de la gestación). El análisis de los datos fue descriptivo.

Resultados

1. Descripción de los programas documentados de cribado y diagnóstico prenatal de las cromosomopatías fetales, principalmente del SD, de las CC.AA. españolas

La tasa de respuesta de las Consejerías/Departamentos de Salud de las CC.AA. españolas ha sido del 84,4% (16/19). En conjunto, de las 19 CC.AA. del Estado español, solo 4 (21%) disponen de un programa documentado de cribado y diagnóstico prenatal: Andalucía[7], Asturias[8], Cataluña[9] y La Rioja[10]. En 12 CC.AA. (63,2%) no disponen de un programa propiamente dicho: Aragón, Islas Baleares, Canarias (sí, pero no documentado), Cantabria, Castilla-León, Comunidad Valenciana, Extremadura, Galicia, Madrid, Murcia, Navarra (sí, pero no documentado) y País Vasco. Finalmente, en las 3 CC.AA. restantes (15,8%) se desconoce si existe o no dicho programa: Castilla-La Mancha, Ceuta y Melilla. En la **Tabla 2** se describe la situación actual en España.

De las 12 CC.AA. que en la actualidad no disponen de un programa documentado de cribado y diagnóstico prenatal, Extremadura, Comunidad de Madrid y País Vasco han informado que se está trabajando en su desarrollo y que la estrategia actual, en general, es la de cribar por la edad ofreciendo las técnicas invasivas a las gestantes de más edad o a aquellas que presentan riesgos asociados.

2. Descripción de los programas documentados de cribado y diagnóstico prenatal de los programas existentes

Excepto el programa de Asturias que se publicó el año 2002, los otros tres son relativamente actuales (2005-2006). La comparación entre dichos programas de cribado y diagnóstico prenatal españoles se hace difícil debido al diferente grado de información que contienen. No obstante, tres de estos programas (Andalucía, Asturias y Cataluña) ya incluyen en su estrategia la

Continúa

tendencia de trasladar el cribado prenatal del segundo al primer trimestre. Tendencia apoyada, entre otros factores, por los mejores resultados de algunas de las combinaciones estudiadas en el primer trimestre así como por la posibilidad de informar de su riesgo a la gestante en un momento más precoz de la gestación.

Tabla 2. Disponibilidad de los programas de cribado y diagnóstico prenatal en España

Comunidad Autónoma (N=19)	Disponibilidad del programa		
	Sí	No	NS/NC
Andalucía	+	-	-
Aragón	-	+	-
Asturias	+	-	-
Islas Baleares	-	+	-
Canarias*	-	+	-
Cantabria	-	+	-
Castilla-La Mancha	-	+	-
Castilla-León	-	-	+
Cataluña	+	-	-
Ceuta	-	-	+
Comunidad Valenciana	-	+	-
Extremadura	-	+	-
Galicia	-	+	-
La Rioja	+	-	-
Comunidad de Madrid	-	+	-
Melilla	-	-	+
Murcia	-	+	-
Navarra*	-	+	-
País Vasco	-	+	-
Total	4	12	3

(+) Identificación positiva dentro de la categoría
NS / NC: no sabe/no contesta
* Disponen de programa pero no está documentado

Según el programa de cribado y diagnóstico prenatal de **Andalucía** vigente (2005), a todas las gestantes (independientemente de su edad) se les realiza el cribado prenatal con la prueba combinada (TN+ ß-hCG+ PAPP-A) durante el primer trimestre (marcadores bioquímicos: 8-10 semanas; TN: 11-13 semanas). Si el resultado del cribado prenatal en el primer trimestre es superior o igual a 1/250 se informa sobre la posibilidad de realizar el diagnós-

tico prenatal (cariotipo) después de cultivar el líquido amniótico obtenido mediante AC. En caso de aceptar, la AC se realiza entre la semana 15-16 de gestación. En el segundo trimestre, se ofrece cribado bioquímico (ß-hCG+ PAPP-A) a las gestantes que durante el primer trimestre no se han cribado o han obtenido un resultado negativo. Si el resultado del cribado prenatal del segundo trimestre es igual o superior a 1/270 se les ofrece la posibilidad de realizar AC.

Según el programa de cribado y diagnóstico prenatal de **Asturias** vigente (2002), las gestantes se dividen según su edad y riesgos asociados (hijos con cromosomopatías, padres portadores de cromosomopatías, padres portadores de enfermedades hereditarias y antecedentes de malformación) en dos grupos según su riesgo. El grupo I incluye a las gestantes mayores (38 años o más) y aquellas menores de 38 pero con riesgos asociados. El grupo II las gestantes de menos de 38 años y sin riesgos asociados. A las del grupo I se les ofrece el cribado prenatal mediante la prueba combinada (TN+ ß-hCG+ PAPP-A) durante el primer trimestre (marcadores bioquímicos: 9-11 semanas; TN: 12-13 semanas) o directamente la realización de la AC entre las semanas 15-16 de la gestación. Ante enfermedades hereditarias, higroma quístico, presencia de otra anomalía sugestiva y riesgo superior a 1/30 en el cribado prenatal), se recomienda la BVC (12-13 semanas) en lugar de realizar la AC. Al otro grupo (menor riesgo), se les ofrece como primera opción el mismo cribado prenatal que al grupo I (prueba combinada). Si el resultado obtenido es superior o igual a 1/270, se les ofrece la realización de AC para establecer el diagnóstico definitivo mediante el cariotipo durante las semanas 15-16. En la semana 17, se realiza el cribado prenatal de los defectos del tubo neural mediante la medida de los niveles séricos maternos de la alfafetoproteína (AFP).

Según el programa de cribado y diagnóstico prenatal de **Cataluña** vigente (2006), se ofrece la prueba combinada (TN+ ß-hCG+ PAPP-A) a todas las gestantes (independientemente de su edad) durante el primer trimestre (marcadores bioquímicos: 8-13 semanas; TN: 11-13 semanas). El punto de corte para indicar la realización de una prueba invasiva (AC: <15 semana y BVC: <10 semana) es de 1/250 a término. Cuando en la semana 14 la gestante no ha accedido o consultado, se les recomienda la realización del triple cribado (AFP + ß-hCG + uE_3) en el segundo trimestre. Cuando el resultado de este cribado es positivo, se ofrece la realización de AC o BVC. En un futuro muy próximo (de hecho, ya se incluye en la actualización del programa que se encuentra en fase de edición), en estos casos (gestantes no cribadas en el primer trimestre) se les informará/ofrecerá el cuádruple cribado (AFP+ ß-hCG+ uE3+ inhibina A) en el segundo trimestre (punto de corte 1/250 a término). Ante bajo riesgo, se realizará control del embarazo y a las de alto riesgo se les informará/ofrecerá AC. A todas las gestantes se

les realizará una ecografía morfológica de segundo trimestre que incluirá el cribado de los defectos del tubo neural.

Según el programa de cribado y diagnóstico prenatal de **La Rioja** vigente (2005), a las gestantes de 35 años o más se les ofrece directamente la AC. A las gestantes más jóvenes (< 35 años) se les ofrece el doble cribado (AFP+ β-hCG) durante el segundo trimestre de gestación. Si el resultado del cribado bioquímico es superior o igual a 1/270 se les ofrece la realización de la AC. En esta CC.AA. se incluye la medida del TN durante la ecografía del primer trimestre aunque no se menciona su combinación con otros marcadores bioquímicos. Si la TN supera el punto de corte establecido (superior a 3mm) y se asocia a anomalías morfológicas y flujo reverso del ductus venoso se recomienda la realización de AC. Otra indicación para realizar AC es identificar alteraciones morfológicas fetales durante la ecografía de las semanas 18-22.

3. Descripción de las CC.AA. que no disponen de programa documentado de cribado y diagnóstico prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes

A diferencia de las anteriores CC.AA. donde se dispone de un programa documentado de cribado y diagnóstico prenatal, hay un grupo de 12 autonomías en las que las decisiones sobre este aspecto se fundamentan en protocolos hospitalarios, criterios del facultativo, etc. y, por lo tanto, es esperable una importante variabilidad intracomunidad. En dichas estrategias, el criterio de la edad sigue vigente para indicar la técnica invasiva o para cribar mediante marcadores ecográficos y bioquímicos, siendo el segundo trimestre el periodo de la gestación habitual para este último. A pesar de las numerosas y dirigidas (a responsables concretos) consultas telefónicas, en la mayoría de ocasiones, no se ha obtenido información clara sobre cual es el proceso que debe seguir una gestante para establecer el cribado y diagnóstico prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes, principalmente el SD. A continuación, se describe la situación de algunas de las CC.AA. de las que se ha obtenido información. No obstante, se recomienda cierta cautela en su uso.

En **Aragón**, se realiza el cribado bioquímico (se desconocen los marcadores utilizados) a gestantes de mayor edad (35 años o más) o en las que tienen antecedentes familiares de cromosomopatía u otros riesgos. Si el cribado es positivo (superior o igual a 1/270), se ofrece AC (15-16 semanas de gestación) o BVC (12 semanas). Se supone que el cribado bioquímico se realiza en el segundo trimestre, pero no se tiene la certeza a pesar de las con-

sultas realizadas. En **Canarias**, se ofrece el cribado prenatal a las gestantes de mayor riesgo. Se desconoce el tipo de marcadores utilizados así como los puntos de corte y que estrategias se indican a las más jóvenes. En **Cantabria**, se realizan el cribado (bioquímico y ecográfico) y el diagnóstico prenatal según criterios específicos del hospital. En **Castilla-León**, se realiza el cribado y diagnóstico prenatal según criterio del facultativo. En **Galicia**, se realizan el cribado y el diagnóstico prenatal según criterios específicos del hospital. En **Murcia**, el criterio para indicar la realización de la AC es exclusivamente la edad materna. En **Navarra,** a las gestantes mayores de 35 años con un cribado ecográfico (TN superior a 4 mm) positivo en el primer trimestre o con antecedentes familiares de cromosomopatías o riesgos asociados se les realiza el cribado bioquímico (AFP+ ß-hCG) del segundo trimestre (15-16 semanas). Si el punto de corte del cribado bioquímico es superior a 1/270 se les ofrece la AC (14-18 semanas).

4. Comparación de la disponibilidad de programa documentado de cribado y diagnóstico prenatal de las cromosomopatías más frecuente actual vs. 2002

En el año 2002, el 84,4% (16/19 CC.AA.) de las Consejerías/Departamentos de Sanidad españolas proporcionaron la información solicitada sobre los programas documentados de cribado y de diagnóstico prenatal al nivel de autonomía así como a nivel hospitalario[11]. Cinco años más tarde (2007), la tasa de respuesta ha sido la misma. No obstante, el número de programas documentados autonómicos identificados se ha reducido a la mitad, pasando de los 8 programas del 2002 a los 4 del presente estudio. En este tiempo, La Rioja ha sido la única autonomía que ha desarrollado programa y dispone de documento.

Otras dos CC.AA., Islas Baleares[12] y la Comunidad Valenciana[13] disponían en el 2002 de un programa autonómico pero en la consulta actual no se ha resuelto si todavía son vigentes. En las Islas Baleares, la estrategia seguida al respecto depende de cada hospital. Según comentan en la Comunidad Valenciana, la estrategia del 2002 se ha modificado de manera oficiosa pero aún no se ha incorporado al programa autonómico. Como se ha comentado antes, en el País Vasco se está trabajando en el desarrollo de un programa autonómico que actualice las directrices identificadas en el anterior estudio[14]. En Cantabria, no se dispone de programa documentado según la información y se aplica a criterio hospitalario. En su momento (2002), se informó de la existencia de programa documentado autonómico que se basaba en el cribado prenatal ecográfico como criterio para indicar o no las pruebas invasivas[15]. Aunque insuficiente para describir con claridad y precisión el cribado y diagnóstico prenatal que se aplica, en 6 CC.AA. se dispone de algo más de

información de la que se obtuvo en el 2002 (Aragón, Comunidad de Madrid, Canarias, Castilla-León, Extremadura y Navarra). Según los datos recogidos durante las entrevistas telefónicas del estudio actual, la situación en el año 2002 de las tres CC.AA. donde no se ha obtenido información era la siguiente: Castilla-La Mancha y Melilla no disponían de programa documentado y Ceuta sí[16]. En la **Tabla 3** se presenta la comparación sobre la disponibilidad de programas de cribado y diagnóstico prenatal entre ahora (2007) y el 2002.

Tabla 3. Comparación de programas documentados cribados y diagnóstico prenatal de las CC.AA. españolas entre 2002-2007

Comunidad Autónoma (N=19)	2002	2007
Andalucía	+	+
Aragón	-	-
Asturias	+	+
Islas Baleares	+	-
Canarias*	-	-
Cantabria	+	-
Castilla-La Mancha	-	-
Castilla-León	-	-
Cataluña	+	+
Ceuta	+	-
Comunidad Valenciana	+	-
Extremadura	-	-
Galicia	-	-
La Rioja	-	+
Comunidad de Madrid	-	-
Melilla	-	-
Murcia	-	-
Navarra*	-	-
País Vasco	+	-
Total	8	4

(+) Identificación positiva dentro de la categoría

* Disponen de programa pero no está documentado

Conclusiones

En el ámbito autonómico español, no existe una política general común sobre el procedimiento a seguir ante el cribado y diagnóstico prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes, principalmente el SD ya que solo 4

de las 19 CC.AA. disponen de un programa documentado a ese nivel. En el resto, se siguen diferentes estrategias determinadas por diferentes colectivos o profesionales o se desconoce cual es el proceder.

Los programas documentados vigentes en Andalucía, Asturias y Cataluña ya incluyen las estrategias de cribado que se realizan en etapas más precoces de la gestación.

A pesar de la alta tasa de respuesta, la mayoría de Consejerías/Departamentos de Sanidad cumplimentaron el formulario solicitado. No obstante, lo hicieron de manera incompleta o poco clara sin adjuntar documentación escrita que ayudase a mejorar su claridad y precisión.

Las reiteradas consultas vía telefónica para resolver dudas no solucionaron esta importante limitación que impacta directamente sobre la calidad que este estudio suministra. En ocasiones, se detectó una falta de conocimiento sobre el tema o de las políticas de cribado y diagnóstico prenatal aplicadas en su CC.AA.

Ante esta situación, se considera que la descripción que se presenta en este estudio presenta limitaciones relacionadas con la precisión de sus datos y que de manera relativamente urgente se requiere el desarrollo de programas documentados de cribado y diagnóstico prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes, en especial el SD en aquellas CC.AA. donde no existe o en aquellos casos que no incluyen los últimos avances en este campo. Se recomienda además que en el desarrollo de dichos programas autonómicos se tengan en cuenta los resultados de la evidencia científica disponibles en la actualidad y que se establezca un sistema que permita su actualización ante nueva evidencia.

En el desarrollo o actualización de los programas de cribado y diagnóstico prenatal autonómico es importante tener en cuenta los resultados descritos en los objetivos 2-5 del presente proyecto ya que además de describir el estado de conocimiento sobre el cribado y diagnóstico prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes (objetivos 2 y 3) se presentan resultados sobre las barreras que se pueden encontrar en su implementación según un grupo de expertos españoles (objetivo 4) así como sobre las opiniones, actitudes y preferencias de las mujeres españolas (objetivo 5). Para ello, se recomienda que en las estrategias de diseminación del presente estudio se tengan en cuenta las Consejerías/Departamentos de Salud de cada una de las CC.AA. españolas.

Bibliografía

1. Resta R. Commentary on 'The Inner Life of the Genetic Counselor': The unexamined counseling life. Journal of Genetic Counseling. 2002;11:19-24.
2. 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.
3. Szabo J, Collen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimestre. Lancet. 1990;336(8723):1133.
4. 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):867-9.
5. Nicolaides KH, Falcón O. La ecografía de las 11-13+6 semanas. Londres (Reino Unido): Fetal Medicine Foundation; 2004.
6. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis y toma de muestra de vellosidades coriónicas para el diagnóstico prenatal (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
7. Proceso asistencial integrado. Embarazo, parto y puerperio. Consejería de Salud de Andalucía; 2005.
8. Programa de detección de Anomalías Cromosómicas Fetales en el Principado de Asturias. Dirección General de Organización de Prestaciones Sanitarias. Consejería de Salud y Sevicios Sanitarios. Principado de Asturias; 2002.
9. Protocol de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites fetals a Catalunya. Barcelona: Direcció General de Salut Pública. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2006.
10. Libro de salud de la mujer embarazada. Logroño: Servicio Riojano de la Salud. Gobierno de La Rioja; 2005.
11. Estrada MD, Aymerich M, Sánchez E, Oliva G, Parada A, Mias M. 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. Barcelona: Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña (AATRM) marzo 2003 (memoria final FIS expediente 01/10072).

12. Criterios generales para el diagnóstico prenatal del Síndrome de Down en la comunidad de las Islas Baleares. Consejería de Sanidad y Consumo de las Islas Baleares; octubre 2002.

13. Programa sobre diagnóstico prenatal de anomalías congénitas de la Comunidad Valenciana. Consejería de Sanidad. Comunidad Valenciana; 2002.

14. Directrices del servicio vasco de salud sobre el diagnóstico prenatal de cromosomopatías y defectos del tubo neural mediante amniocentesis. Servicio Vasco de Salud. Osakidetza; julio 1997.

15. Consejería de Sanidad. Información sobre los programas de detección prenatal de las anomalías congénitas, concretamente el Síndrome de Down, existentes en Cantabria; julio de 2002.

16. Protocolo de asistencia prenatal al embarazo normal. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria Ceuta, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; Junio 2000.

Objetivo 2. Actualizar la revisión sistemática de la literatura sobre la validez de las diferentes estrategias disponibles de cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes (principalmente, Síndrome de Down)

María Luisa Iruretagoiena y Jorge Taboada

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco-OSTEBA

Asesores: Marta López de Argumedo

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco-OSTEBA

Resumen

INTRODUCCIÓN. Los procedimientos diagnósticos del Síndrome de Down conllevan el riesgo de que se produzca una pérdida fetal. Hasta hace unos años la edad era el único criterio que se utilizaba para ofrecer un procedimiento diagnóstico. A partir de la década de los 90 se comienzan a utilizar marcadores serológicos y ecográficos para estimar de manera más fiable el riesgo de Síndrome de Down. Actualmente existen diferentes estrategias que combinan estos marcadores. OBJETIVO. Determinar la efectividad y seguridad de las diversas estrategias como métodos de cribado prenatal del Síndrome de Down, utilizando marcadores serológicos y ecográficos. MÉTODOS. Se realiza una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos científicas y páginas web de instituciones internacionales entre el abril de 2003 y marzo de 2007. Se seleccionan artículos originales que comparen diversas estrategias de cribado prenatal. Para determinar la efectividad se

emplea la Tasa de Falsos Positivos para una Tasa de Detección del 90% y la seguridad fue determinada con el número de pérdidas fetales por 100.000 mujeres debido a la amniocentesis o la biopsia de vellosidades coriales. RESULTADOS. Se han identificado diez estrategias de cribado prenatal. Para una Tasa de Detección del 90% la Prueba Integrada con razón de marcadores alcanza la Tasa de Falsos Positivos más baja y también es la que menos pérdidas fetales tiene. La Prueba Secuencial también ofrece buenos resultados en efectividad y seguridad y proporciona resultados tempranos para las pacientes del riesgo más alto en el primer trimestre. CONCLUSIONES. Las estrategias que incluyen marcadores del primer y segundo trimestre son las más efectivas y seguras. Sin embargo, la implantación de un programa de cribado prenatal debe tener en cuenta otros aspectos como las preferencias y los valores de las mujeres.

Introducción

El diagnóstico prenatal se inició en la década de los 50 con el cultivo de células presentes en el líquido amniótico que se obtenían por amniocentesis. A esta técnica han seguido otras como la Biopsia de las Vellosidades Coriales (BVC) y la cordocentesis. Estos procedimientos ofrecen un diagnóstico de certeza pero conllevan el riesgo de que se produzca una pérdida fetal, como por ejemplo, la amniocentesis que aumenta el riesgo de pérdida fetal en un 1% aproximadamente. En la década de los 90, Nicolaides y otros investigadores propusieron una serie de marcadores ecográficos y serológicos como predictores de riesgo de padecer un embarazo con Síndrome de Down (SD) que permitirían seleccionar aquellos embarazos con mayor riesgo, a los que se les ofrecería realizar una de las pruebas diagnósticas de confirmación.

Estimación del riesgo

Para el cálculo del riesgo de Síndrome de Down se emplean los valores obtenidos en los marcadores ecográficos y séricos ajustados por la edad materna, aunque, existen otras variables que se añaden como variables de ajuste como la raza, el peso materno, embarazos gemelares y la fecundación in vitro. Los valores que se obtienen en los marcadores ecográficos y séricos se expresan en múltiplos de la mediana (MoM). Los MoM se calculan dividiendo el valor obtenido en un marcador investigado, entre la mediana de los valores de ese marcador en los embarazos no afectados con la misma edad gestacional. Los valores MoM de los marcadores séricos son ajustados por el peso materno. Estos marcadores siguen distribuciones gaussianas de manera que se puede comparar las curvas de distribución de los marcadores en los embarazos no afectados con las de SD. Esta comparación se realiza con diferentes programas informáticos que, con la información que se intro-

duce de cada uno de estos marcadores y por medio de un modelo de análisis multivariante, estima un riesgo. Un embarazo se clasifica como positivo para el cribado si el riesgo estimado es igual o superior a un determinado punto de corte, lo que conllevaría el ofrecimiento de una técnica diagnóstica como la amniocentesis o la biopsia de vellosidades coriales. Este punto de corte puede variar según el modelo que utilice el programa informático y depende también del tipo de estrategia de cribado que se emplee. De esta manera, Nicolaides (1) considera positivo (afectado) a un embarazo que tenga un riesgo igual a superior de un SD por 100 embarazos no afectados (1:100), mientras que Palomaki (2) establece el punto de corte en 1:200 para la prueba integrada y en cambio si se sigue la estrategia de prueba contingente o secuencial, este punto de corte se sitúa en 1:50 en el primer escalón.

Translucencia nucal

La translucencia nucal se refiere al acúmulo de líquido en el tejido subcutáneo de la parte posterior del cuello fetal y que mediante técnicas ecográficas estandarizadas (3) se puede determinar su tamaño con bastante precisión en fetos que se encuentren entre las semanas 10 y 14 de gestación. En cada sesión se mide tres veces este espacio, de manera que el resultado final es una media de las tres mediciones. A principios de los años 90, Nicolaides (4) y otros investigadores observaron que el aumento del tamaño de este espacio se relacionaba con un incremento en el riesgo de padecer aneuploidías, entre ellas el SD.

La translucencia nucal es una técnica ecográfica que requiere de cierta experiencia por parte del ecografista que la realiza y se estima que una persona que haya realizado menos de 200 ecografías de embarazos entre las semanas 10 y 13, no obtiene una medición satisfactoria hasta en un 9% de las veces. La marca y modelo del ecógrafo también influye en la calidad de las mediciones, independientemente de la experiencia del ecografista (5). En el estudio SURUSS se determinó que para aquellas imágenes que fueron consideradas como aceptables entre las semanas 11 y 13, la mediana de los embarazos afectados por SD era 1,91 MoM (5). En el estudio FASTER llevado las mediana en la semana 12 era 2,26 MoM, lo que ofrecía una tasa de detección del 60% para una tasa de falsos positivos del 5% (6).

Otros marcadores ecográficos

Se han propuesto otros marcadores ecográficos de SD en el primer trimestre como la ausencia de hueso nasal, la velocidad anormal en el ductus venoso y la regurgitación en la válvula tricuspídea (1), estos últimos requerirían de un ecógrafo con Doppler. Además de los mencionados, otros marcadores ecográficos propuestos son: malformaciones cardiacas mayores, atresia duodenal, onfalocele, hidrocefalia, acortamiento de la longitud del fémur y del húmero,

pielactasia, hipoplasia de la falange media del quinto dedo y amplitud del ángulo celiaco. Sin embargo, la obtención de estos marcadores ofrece algunas dificultades y no existe suficiente evidencia sobre su eficacia diagnóstica.

Marcadores séricos

Se han identificado varios marcadores séricos en el diagnóstico del SD que, también serían válidos para el diagnóstico de otras aneuploidías y aunque ninguno de estos marcadores por sí solo ha demostrado ser lo suficientemente sensible para diferenciar embarazos con anomalías en el feto, la combinación de ellos ofrece un buen rendimiento diagnóstico. Los podemos clasificar en dos grupos dependiendo del trimestre en el que su rentabilidad diagnóstica es mayor.

Marcadores séricos del primer trimestre:

- **Fracción beta libre de la Gonadotrofina Coriónica Humana (β-hCG):** Se trata de la subunidad beta de esta hormona producida por las células del sincitiotrofoblasto de la placenta. Entre las semanas 10 y 13 de gestación la mediana en los embarazos afectados se situaría entre 1,62 MoM (5) y 2,42 MoM (6). El estudio SURUSS establece que, como marcador individual su tasa de detección en el primer trimestre es del 19% (5).
- **Proteína Plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A):** La concentración de PAPP-A en embarazos afectados es menor que en los no afectados y sirve para discriminar unos de otros en el primer trimestre. La mediana en los embarazos positivos para el cribado es de 0,34 MoM y su tasa de detección como marcador individual es del 58% (5).

Marcadores séricos del segundo trimestre:

- **Alfa-fetoproteína (AFP):** La mediana en los embarazos positivos para el cribado es de 0,74 MoM y su tasa de detección individual es del 24% (5).
- **Gonadotrofina Coriónica Humana total (hCG):** En el segundo trimestre, la concentración de hCG es mayor en los embarazos afectados, de manera que la mediana se sitúa, según los distintos estudios en 1,79 MoM (6) o 2,05 MoM (5), con una tasa de detección individual del 40%.
- **Estriol no conjugado (uE_3):** La concentración de este marcador también sería menor en los embarazos afectados. Así, los estudios calculan una mediana de 0,61 MoM (6) o 0,70 MoM (5) y su tasa de detección sería del 40%. Los propios autores del estudio FASTER señalan que la mediana es substancialmente menor que la calculada en otros trabajos publicados con anterioridad.

- **Inhibina A:** Los resultados de los dos grandes estudios que se han realizado muestran bastante diferencia en las medianas en el caso de este marcador. Mientras que el FASTER es 1,98 MoM (6) en el SURUSS sería 2,54 MoM (5).

Marcadores urinarios

Se han propuesto varios marcadores urinarios y en el estudio SURUSS se evaluó el uso de los siguientes: Antígeno Invasivo del Trofoblasto (ITA), Fracción β-core, β-hCG urinaria y hCG total urinaria. Ninguno de los marcadores urinarios tiene ninguna utilidad en el primer trimestre. El mejor marcador urinario es el ITA que en el segundo trimestre ofrece una mediana de 3,51 MoM, con una tasa de detección individual de 40%, sin embargo, aunque mejora la eficacia diagnóstica en combinación con la translucencia nucal y con los marcadores séricos, su efecto es modesto por lo que se desecha como prueba de cribado (5).

Objetivo

El objetivo de este trabajo es comparar las distintas estrategias de cribado prenatal de SD e identificar el método más efectivo y seguro de cribado poblacional. Los métodos estudiados combinan las pruebas ecográficas con marcadores serológicos efectuados en el primer o segundo trimestre de embarazo.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura científica disponible en las bases de datos Medline, Cochrane Library, INAHTA y Embase, así como se consultaron páginas web de otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y la información disponible del Nacional Institute of Clinical Excellence (NICE) y las páginas web de las sociedades científicas de ginecología y obstetricia de España, Estados Unidos, Canadá y Nueva Zelanda.

Los términos empleados como palabras clave para la revisión bibliográfica fueron “Down syndrome”, “trisomy 21”, “mass screening”, ”prenatal diagnosis”, “early diagnosis”, “prenatal care”, “nuchal translucency”, “Nuchal Translucency Measurement”, “chorionic villi sampling”, “down syndrome markers”, “integrated screening”, “Pregnancy Trimester, First”, “sequential screening”, “contingent screening”. Estos términos se emplearon como Tesauro cuando fue posible y como texto libre en todos los casos.

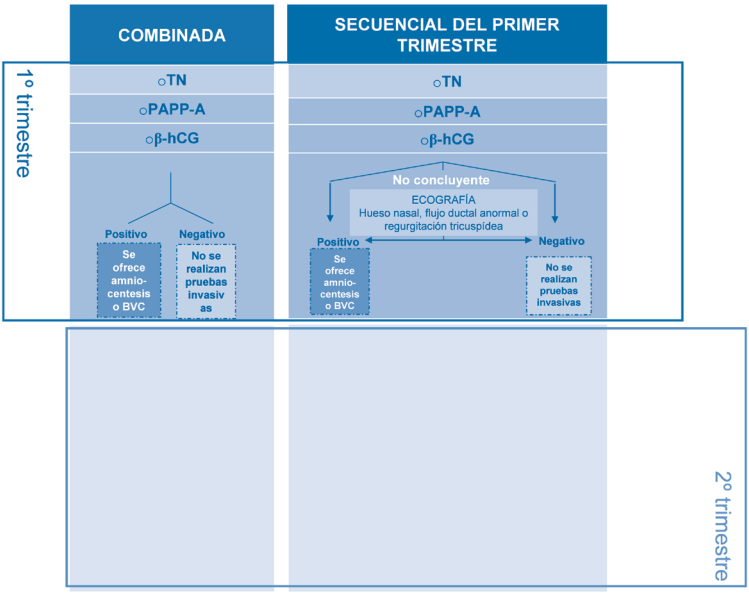
La revisión se limitó a los trabajos publicados a partir de 2003, año de publicación del primer gran estudio prospectivo (SURUSS). Se seleccionaron estudios donde la población de estudio fuesen mujeres gestantes con embarazo simple que se sometían a alguna prueba de cribado prenatal de

SD. Estas pruebas debían tener confirmación del genotipo fetal. Se incluyeron estudios que comparaban el rendimiento de distintas estrategias de cribado prenatal que incluían marcadores ecográficos y séricos. Idiomas de publicación: castellano, inglés, francés y alemán. Calidad de los estudios: Se han incluido estudios con calidad metodológica alta.

Resultados

A continuación se presentan los resultados de las distintas estrategias recogidas en los estudios que se han seleccionado. Hemos divido las pruebas dependiendo del trimestre del embarazo en el que se realicen. De esta manera, hay pruebas que son exclusivas del primer trimestre, otras del segundo y otro grupo que abarcaría a ambos.

1. Pruebas del primer trimestre de gestación



1.1. Prueba Combinada

La Prueba Combinada del primer trimestre se realiza entre la semana 11 y la semana 13 y 6 días de gestación y asocia la realización de TN y marcadores séricos maternos (hCG y PAPP-A). Se utilizan dos tipos de hCG como marcadores séricos: la β-hCG libre y la hCG total. Cuando se utiliza de forma combinada con la TN y la PAPP-A, no parecen existir ventajas clínicas significativas en el uso de la β-hCG libre respecto a la hCG total (7). La TN varía

con la edad gestacional, por lo que esta debe tenerse en cuenta a la hora de establecer el punto de corte para considerar un aumento en la medida de la TN. Se describen tres estudios que analizan la Prueba Combinada:

- Estudio SURUSS (5). Es 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. Con el fin de valorar la seguridad de las pruebas se realizó un estudio de casos y controles anidados dentro de esta cohorte prospectiva. Se realizaron medidas de TN, de marcadores serológicos y urinarios entre la semana 9 y 13, y de nuevo se obtuvieron marcadores serológicos y urinarios entre la semana 14 y 20. Los resultados se enviaron al centro coordinador y las gestantes siguieron las pautas habituales del centro. Los datos se analizaron al final del embarazo.
- Estudio FASTER (6). Estudio realizado en 33.557 mujeres gestantes, en 15 centros de Estados Unidos, con gestaciones simples, edad gestacional entre 10 3/7 y 13 6/7 semanas mediante cribado prenatal combinado de primer trimestre con un punto de corte 1:150 y Prueba Cuádruple de segundo trimestre con un punto de corte 1:300. Se aportaron datos completos de 33.546 gestantes.
- Estudio NICOLAIDES (1). Estudio prospectivo en el que se realizó la Prueba Combinada del primer trimestre a 75.821 gestaciones simples, con fetos vivos entre la 11+0 y 13+6 semanas de gestación, utilizando como marcadores séricos PAPP-A y β-hCG. Además se evaluó el impacto potencial de una nueva estrategia de cribado en dos fases en función del riesgo individual.

Efectividad de la Prueba Combinada

En la **Tabla 1** se resumen los datos encontrados por los estudios SURUSS y FASTER para la Prueba Combinada, utilizando como marcadores séricos PAPP-A y β-hCG.

Tabla 1: Tasa de detección y tasa de falsos positivos de los estudios SURUSS y FASTER

Estudio	Semana de realización	Tasa de falsos positivos (TFP) según Tasas de detección (TD)		
		TD 75%	TD 85%	TD 95%
SURUSS	10 semanas	2,3%	6,1%	22%
FASTER	12 semanas	1,9%	6,0%	24%
	11 semanas	1,2%	3,8%	18%
	12 semanas	1,4%	4,8%	21%

En el estudio de Nicolaides (1) las tasas de detección de SD fueron del 75,1% y 81,5% para una TFP del 1% y 1,9% respectivamente y del 92,6% para una TFP del 5,2%.

Pérdidas fetales de la Prueba Combinada

En el estudio SURUSS (5), los resultados con relación al número de pérdidas fetales por 100.000 mujeres a las que se realizó el cribado con la Prueba Combinada en la semana 10, debidas a procedimientos relacionados con el diagnóstico, fue de 44 para una TD del 85% y 78 para una TD del 90%.

1.2. Prueba Secuencial del Primer Trimestre

El estudio de Nicolaides (1) plantea un cribado secuencial en dos pasos en función del riesgo individual de la gestante. Para ello, establece dos puntos de corte de riesgo tras la realización de cribado con la Prueba Combinada:

- Si el riesgo estimado es 1:100 o mayor, se le ofrece la posibilidad de realizar una biopsia de vellosidades coriales (BVC)
- Si el riesgo estimado es menor de 1:1000 no se realizan más pruebas.
- En las gestantes con un riesgo entre 1:101 y 1:1000, se realiza un segundo examen ecográfico del primer trimestre en el que se valora uno de los siguientes marcadores ecográficos:
  - Ausencia de hueso nasal
  - Insuficiencia tricuspídea
  - Flujo del ductus venoso anormal

Tras esta segunda exploración ecográfica se recalcula el riesgo, y si este es de 1:100 o mayor se ofrece realizar un método diagnóstico (BVC). Si el riesgo es menor de 1:100 no se realizan más pruebas de cribado.

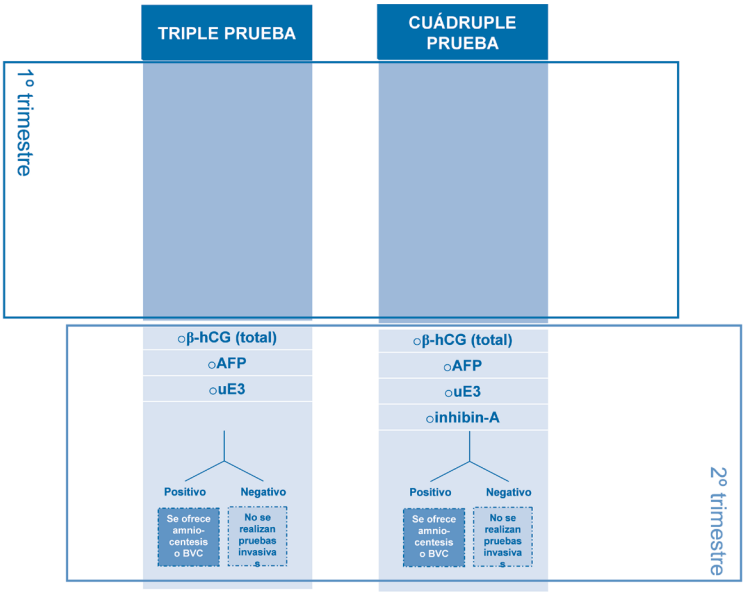
Efectividad de la Prueba Secuencial del Primer Trimestre

En esta propuesta de cribado secuencial en dos fases y para un punto de corte de riesgo de 1:100, la TFP y TD varían en función del marcador ecográfico utilizado en la segunda fase de la prueba.

Tabla 2: Tasa de detección y tasa de falsos positivos de pruebas ecográficas

Marcador Ecográfico	TFP	TD
Ausencia de hueso nasal	2,1%	92%
Flujo ductus venoso anormal	2,7%	94,2%
Insuficiencia tricuspidea	2,7%	91,7%

2. Pruebas del segundo trimestre de gestación



2.1. Prueba Triple

Se realiza habitualmente entre las semanas 14 y 20 de gestación. Asocia los siguientes marcadores: AFP, UE_3, y HCG (tanto β como total).

2.2. Prueba Cuádruple

Se realiza habitualmente entre las semanas 14 y 20. Asocia los siguientes marcadores: AFP, UE_3,hCG (tanto β como total) e Inhibina-A.

Efectividad de las Pruebas Triple y Cuádruple

El estudio SURUSS (5) y el estudio FASTER (6) muestran los siguientes resultados sobre el rendimiento de las Pruebas Triple y Cuádruple en el SD.

Tabla 3: Tasa de detección y tasa de falsos positivos de Pruebas Triple y Cuádruple

Prueba	Estudio	TFP		
		TD 75%	TD 85%	TD 95%
Triple	SURUSS	5,2%	10,9%	28%
	FASTER	7%	14%	32%
Cuádruple	SURUSS	2,9%	7,1%	22%
	FASTER	3,1%	7,3%	22%

SURUSS: Resultados para el cribado de marcadores séricos del 2T realizados entre las semanas 14-20: AFP, uE_3, hCG e inhibina A; FASTER: Resultados para el cribado de marcadores séricos del 2 T realizados entre las semanas 15-17: AFP, uE_3, hCG e inhibina A

Se observa una ganancia incremental de la Prueba Cuádruple respecto a la Triple en la sensibilidad, con una reducción en la TFP para una misma TD. Cuándo se utiliza como marcador la β-hCG, en vez de la hCG, los resultados del estudio SURUSS muestran una disminución en la TFP para una misma TD, con valores de 4,2 %, 9,3% y 26% para unas TD de 75%, 85% y 95% respectivamente en la Prueba Triple, y valores de 2,5%, 6,2% y 20% en la Prueba Cuádruple.

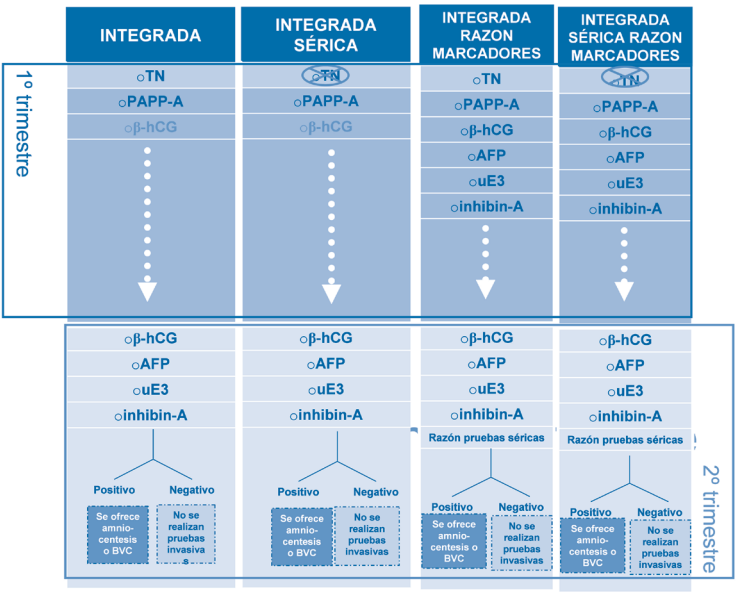
Pérdidas fetales de las Pruebas Triple y Cuádruple

Con relación a las pérdidas fetales debidas a procedimientos relacionados con el diagnóstico, el estudio SURUSS (5) presenta los siguientes resultados en función de la TD y para 100.000 gestantes en las que se ha realizado la prueba de cribado. Asumen que un 80% de las mujeres a las que se ofrece, aceptan la realización de un procedimiento invasivo (BVC o amniocentesis) y un 0,9% de pérdidas fetales atribuibles al procedimiento.

Tabla 4. Pérdidas fetales para distintas tasas de detección de Triple y Cuádruple prueba

Prueba	TD 75%	TD 85%	TD 90%
Triple	30	67	106
Cuádruple	18	45	76

3. Pruebas de primer y segundo trimestre de gestación



3.1. Prueba Integrada

La Prueba Integrada, incluye la realización de pruebas del primer y segundo trimestre, y la información en el segundo trimestre de un riesgo único para la gestante, resultado de la combinación de las distintas pruebas de los dos trimestres.

La Prueba Integrada consta de los siguientes marcadores:

- Primer trimestre: TN y PAPP-A
- Segundo trimestre: AFP, uE_3, β-hCG libre e inhibina A

Los siguientes estudios analizan la Prueba Integrada:

- Estudio SURUSS (5) ya descrito anteriormente. Las pruebas del primer trimestre se realizan en la semana 10, ó en la semana 12 y las pruebas del segundo trimestre se realizan entre las semanas 14 a 20.
- Estudio FASTER (6) ya descrito anteriormente. Muestra las estimaciones obtenidas con marcadores del primer trimestre (TN y PAPP-A) obtenidos en las semanas 11, 12 ó 13 y marcadores del segundo trimestre (AFP, uE_3, hCG e inhibina A) obtenidos entre las semanas 15 y 17 de gestación.
- Estudio PALOMAKI (2). Combina las distribuciones de marcadores publicados por el estudio SURUSS para el SD y embarazos no afectados en el primer y segundo trimestre, con una distribución de la edad materna y del riesgo de SD asociado a la edad en un modelo estadístico basado en la simulación del modelo de Monte Carlo y compara tres estrategias de cribado prenatal: Prueba Integrada, Prueba Secuencial y la Prueba Contingente.

Efectividad de la Prueba Integrada

Los estudios SURUSS y FASTER estiman una TFP tras fijar una TD global. El estudio de Palomaki ofrece resultados de la TD para una TFP fija. Los resultados de la Prueba Integrada obtenidos en los distintos estudios, basados en la determinación de marcadores del primer trimestre en la semana 12 y como marcadores de segundo trimestre AFP, uE_3, hCG e inhibina A, para los que se tienen datos en los tres estudios, se resumen en la siguiente tabla:

Los resultados obtenidos en el cribado cuando se aplica en la práctica a una población de gestantes, va a variar en función del punto de corte de nivel de riesgo que seleccionemos.

Tabla 5: Tasa de detección y tasa de falsos positivos de la Prueba Integrada			
Estudio	TFP		
	TD 75%	TD 85%	TD 95%
SURUSS	0,4%	1,4%	8,6%
FASTER	0,2%	0,8%	5,0%
Palomaki	TD 74,5%	TD 86,1%	TD 92,5%
	0,3%	1,6%	5,0%

Pérdidas fetales de la Prueba Integrada

El número de pérdidas fetales relacionadas con el procedimiento diagnóstico por 100.000 mujeres en las que se realiza cribado prenatal con la Prueba Integrada, según los resultados del estudio SURUSS, se estima en 2 para una TD del 75%, 9 para una TD del 85% y 22 para una TD del 90%. Para realizar estas estimaciones, el estudio ha considerado las siguientes asunciones:

- El 80% de las mujeres a las que se ofrece una prueba diagnóstica (BVC o amniocentesis) acepta realizarla.
- Un 0,9% de pérdidas fetales atribuidas al procedimiento.

3.2. Prueba Integrada Sérica

Cuando no es posible realizar un estudio ecográfico para valorar la TN existe la opción de realizar la Prueba Integrada Sérica. Esta incluye marcadores del primer trimestre (PAPP-A) y marcadores del segundo trimestre (AFP, uE_3, β-hCG libre e inhibina A), y al igual que la Prueba Integrada, la información de un riesgo único para la gestante en el segundo trimestre resultado de la combinación de los resultados del primer y segundo trimestre.

Efectividad de la Prueba Integrada Sérica

Los resultados de los estudios para esta prueba, basados en la determinación de los marcadores del primer trimestre en la semana 10 en el estudio SURUSS y en la semana 12 en el FASTER y utilizando AFP, uE_3, hCG e inhibina A como marcadores séricos del segundo trimestre, en función de las TD son los siguientes:

Tabla 6: Tasa de detección y tasa de falsos positivos de la Prueba Integrada Sérica			
Estudio	TFP		
	TD 75%	TD 85%	TD 95%
SURUSS	1%	3%	13,2%
FASTER	1,6%	4,4%	17,0%

Los resultados del estudio SURUSS cuando utiliza β-hCG libre en vez de hCG con relación a las TFP son de 0,8%, 2,7% y 12,5% para TD de 75, 85 y 95% respectivamente.

Pérdidas fetales de la Prueba Integrada Sérica

El número de pérdidas fetales relacionadas con el procedimiento diagnóstico por 100.000 mujeres en las que se realiza cribado prenatal con la Prueba Integrada Sérica, según los resultados del estudio SURUSS, se estima en 11 para una TD del 75%, 32 para una TD del 85% y 59 para una TD del 90%.

3.3. Pruebas Integrada e Integrada Sérica con Razón de Marcadores

En un estudio reciente de Wald et al (8), se analizan las Pruebas Integrada e Integrada Sérica con un nuevo enfoque. Los autores han utilizado los datos del SURUSS, en los que se midieron niveles de AFP, uE_3, hCG (total ó β-hCG libre), PAPP-A e inhibina A, en el primer y segundo trimestre de embarazo. Obtienen la razón para cada marcador, dividiendo el valor del marcador en el segundo trimestre entre el valor en el primer trimestre para el mismo marcador.

- Prueba integrada con razón de marcadores:
  - Entre las semanas 10 y 13: TN, PAPP-A, uE_3, hCG (total ó β-hCG libre), e inhibina A
  - Entre las semanas 14 y 22: PAPP-A, uE_3, hCG (total ó β-hCG libre), e inhibina A y la razón de marcadores para cada uno de ellos
- Prueba integrada sérica con razón de marcadores:
  - Entre las semanas 10 y 13: PAPP-A, uE_3, hCG (total ó β-hCG libre), e inhibina A
  - Entre las semanas 14 y 22: PAPP-A, uE_3, hCG (total ó β-hCG libre), e inhibina A y la razón de marcadores para cada uno de ellos

Efectividad de Prueba Integrada e Integrada Sérica con Razón de Marcadores

En este estudio se analizan 74 embarazos con SD y 492 embarazos no afectos en los que se obtiene pares de medidas séricas del primer y segundo trimestre, obtenidas en las semanas 10-13 y 14-22 respectivamente. Las concentraciones se expresan en múltiplos de la mediana (MoM) para embarazos no afectados de la misma edad gestacional. Se añade en el análisis las razones de PAPP-A, uE_3, hCG total e inhibina A. Las razones se expresan como el cociente entre el MoM del segundo trimestre y el MoM del primer trimestre. En el análisis se utiliza un modelo de simulación de Monte Carlo.

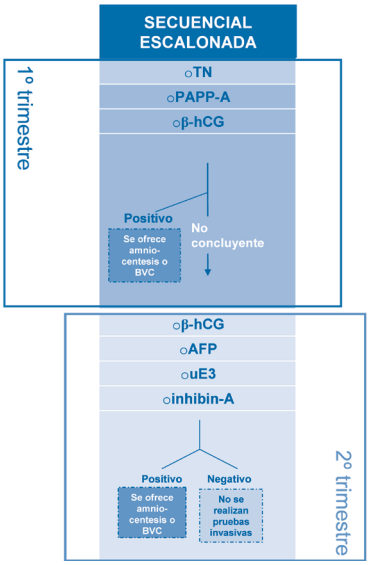
En la siguiente tabla se presentan los resultados de este análisis:

Tabla 7: Tasa de detección y tasa de falsos positivos de la Prueba Integrada con Razones

Prueba	TFP		
	TD 85%	TD 90%	TD 95%
Prueba Integrada con Razón de Marcadores	0,28%	0,67%	2,21%
Prueba Integrada Sérica con Razón de Marcadores	1,18%	2,37%	5,86%

Los resultados obtenidos en el cribado, cuando se aplica en la práctica a una población de gestantes, va a variar en función del punto de corte de riesgo que seleccionemos. Así, según los resultados de Wald (8), para un punto de corte de riesgo de 1:150, con la Prueba Integrada con Razón de Marcadores se detectarían el 92,9% de los SD con una TFP de 1,28%, mientras que si el punto de corte elegido es de 1:200 la TD sería de 93,8% con una TFP de 1,62.

3.4. Prueba Secuencial Escalonada



En la Prueba Secuencial Escalonada se realizan pruebas del primer trimestre (bien la Prueba Combinada o TN+PAPP-A) y el resultado se interpreta inmediatamente. Se establece un punto de corte que consiga unas TFP determinadas, a partir del cual se considera el resultado positivo o negativo. Si el resultado es positivo, se ofrece una prueba diagnóstica a la gestante (BVC o amniocentesis). Si el resultado es negativo se realizan pruebas del segundo trimestre (AFP, uE_3, hCG, inhibina A) y se establece una nueva estimación del riesgo con los resultados conjuntos de las pruebas del primer y segundo trimestre. Con los resultados de las prubas del primer trimestre se establece una finalización temprana del cribado en aquellos embarazos de alto riesgo.

Efectividad de la Prueba Secuencial Escalonada

Un estudio de Wald et al. (9) analiza la Prueba Integrada, la Prueba Secuencial Integrada y la Prueba Contingente, estimando TD y TFS utilizando un modelo de simulación de Monte Carlo y los datos relativos a los embarazos con SD y los embarazos no afectados del estudio SURUSS. El estudio de Palomaki (2), ya comentado anteriormente, analiza también las tres estrategias de cribado: Integrada, Secuencial Escalonada y Contingente.

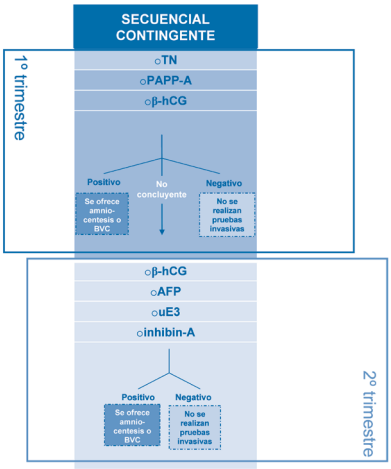
El estudio de Wald establece un punto de corte para la prueba del primer trimestre que alcance TFP entre 0,05% y 5% y presenta los resultados de la prueba para TD globales de 85%, 90% y 95%. El estudio de Palomaki establece una TFP fija global y una TFP y un punto de corte asociado a esta para el primer trimestre y para el segundo trimestre. Los resultados de las pruebas con relación a las TD y TFP globales varían en función de los puntos de corte elegidos. En la siguiente tabla se presenta un resumen de los resultados que muestran esta variación:

Tabla 8: Tasa de detección y tasa de falsos positivos de la Prueba Secuencial Escalonada

	Wald		Palomaki	
TD prueba primer trimestre	66%	79%	71,8	76,7%
TFP prueba primer trimestre	0,5%	2%	1,5%	2,5%
Punto de corte prueba primer trimestre	1:30	1:114	1:63	1:100
TD global	90%	90%	84,3%	86,2%
TFP global	2,25%	2,97%	2%	3%

Pérdidas fetales de la Prueba Secuencial Escalonada

Con relación a las pérdidas fetales, el estudio de Wald, sobre la base de una TD del 90%, marcadores del primer trimestre medidos en la semana 11 de gestación, TFP del primer trimestre establecida al 0,5%, y punto de corte en el segundo trimestre de 1:184, estima un número de pérdidas fetales de 20 por 100.000 mujeres en las que se realiza el cribado, que supone un aumento del 5% respecto a los obtenidos con la Integrada en las mismas condiciones salvo el punto de corte del segundo trimestre establecido en 1:198.



3.5. Prueba Secuencial Contingente

En la Prueba Secuencial Contingente y sobre la base de los resultados de las pruebas del primer trimestre (Prueba Combinada o TN+PAPP-A) se establecen dos puntos de corte, uno de alto riesgo y otro de bajo riesgo que clasifica a las mujeres en tres grupos:

- A las mujeres del grupo de alto riesgo se les ofrece realizar una prueba diagnóstica (BVC o amniocentesis).
- En las mujeres del grupo de bajo riesgo no se realizan más pruebas de cribado.

- En las mujeres del grupo intermedio se realizan pruebas del segundo trimestre (AFP, uE_3, hCG, inhibina A), estableciendo una nueva estimación del riesgo basándose en los resultados conjuntos de las pruebas del primer y segundo trimestre, e informando a la gestante del resultado en el segundo trimestre.

En la Prueba Secuencial Contingente es importante la determinación de los puntos de corte, de forma que el punto de corte del primer trimestre identifique una proporción significativa de SD con un número pequeño de falsos positivos. Por otra parte, el grupo de gestantes de bajo riesgo en las que no se va a seguir el cribado debería ser de un tamaño suficiente para minimizar el número de gestantes que requieran cribado del segundo trimestre. El grupo intermedio debería identificar la mayoría de los SD tras las pruebas del segundo trimestre, con un número limitado de pacientes a las que se ofrece amniocentesis (7).

Efectividad de la Prueba Secuencial Contingente

Los estudios de Wald (9) y Palomaki (2) analizan esta estrategia de cribado. En el estudio de Wald, los resultados para una TD global del 90%, una TFP en el primer trimestre de 0,5% y dos puntos de corte, uno para alto riesgo de 1:30 o mayor y otro de bajo riesgo de 1:2000 o menor, ofrecen una TFP global de 2,42%.

En el estudio de Palomaki, para una TFP global del 2%, una TFP en el primer trimestre de 0,5% con un punto de corte de alto riesgo de 1:22 o mayor y otro de bajo riesgo de 1:1500 o mayor, ofrece una TD global de 86,6%. Otro estudio analiza los protocolos para el cribado del SD con la Prueba Secuencial Contingente que pueden ser implementados en la práctica (10). Estos protocolos basados en pruebas del primer trimestre (TN, PAPP-A y β-hCG libre ó hCG total) seguidos de forma selectiva por marcadores del segundo trimestre (AFP, uE_3, β-hCG libre o hCG total e inhibina A) consiguen TD de un 91% con una TFP de 2,1% para el Reino Unido y TD de 89% con una TFP de 3,1% para EEUU.

Pérdidas fetales de la Prueba Secuencial Contingente

Con relación a las pérdidas fetales, el estudio de Wald, sobre la base de una TD del 90%, marcadores del primer trimestre medidos en la semana 11 de gestación, TFP del primer trimestre establecida al 0,5%, punto de corte en el segundo trimestre de 1:217, y punto de corte de riesgo bajo en 1:2000, estima un número de pérdidas fetales de 22 por 100.000 mujeres en las que se realiza el cribado, que supone un aumento del 16% respecto a los obtenidos con la Integrada en las mismas condiciones salvo el punto de corte del segundo trimestre establecido en 1:198.

4. Rendimiento global de las distintas estrategias

Con el fin de valorar el rendimiento global de las estrategias más efectivas, se ha realizado un estudio comparativo sobre la base de los resultados presentados por los distintos estudios para una TD global del 90% (tabla 9).

Tabla 9: Tasa de falsos positivos para una tasa de detección global del 90%

	Tasa de detección (%)	Tasa de falsos positivos (%)
Combinada[5]	90	10,8
Prueba secuencial del primer trimestre[1]	90	5
Triple[5]	90	14,7
Cuadruple[5]	90	10,6
Integrada[5]	90	2,6
Integrada sérica[5]	90	5,3
Integrada con razón de marcador[8]	90	0,67
Integrada sérica con razón de marcador[8]	90	2,37
Secuencial[9]	90	2,25
Contingente[9]	90	2,42

Prueba Combinada: TN, PAPP-A y β-hCG libre en la semana 10

Prueba Triple: AFP, uE_3, β-hCG. Prueba cuadruple: AFP, uE_3, β-hCG e inhibina A

Prueba integrada: marcadores de primer trimestre en la semana 10 y del segundo trimestre en la semana 14-20

Prueba secuencial: punto de corte en el primer trimestre 1/30. Punto de corte de la integrada 1/184

Prueba contingente: punto de corte en el primer trimestre 1/30 y 1/2000. Punto de corte de la integrada 1/217

El análisis se ha realizado teniendo en cuenta las siguientes premisas: una prevalencia de SD de 25/10000, para una población de 100.000 gestantes, un 90% de aceptación de la amniocentesis cuando esta se ofrece y un 0,9% de pérdidas fetales debidas al procedimiento diagnóstico. En la tabla 10 se presentan los resultados de este análisis.

Tabla 10: Rendimiento global de las diferentes estrategias de cribado

	Combinada	Triple	Cuádruple	Integrada	Integrada sérica	Integrada con razón de marcador	Integrada sérica con razón de marcador	Secuencial	Contingente	Prueba secuencial del primer trimestre	
Falsos positivos	10.773	14.663	10.574	2.594	5.287	668	2.364	2.246	2.412	Hueso nasal	2.248
										Flujo ductus	803
										I. Tricuspídea	835
SD confirmados	203	203	203	203	203	203	203	203	202	Hueso nasal	207
										Flujo ductus	212
										I. Tricuspídea	206
SD no detectados	47	47	47	47	47	47	47	47	48	Hueso nasal	43
										Flujo ductus	38
										I. Tricuspídea	44
Pérdidas fetales debidas a amniocentesis	89	121	88	23	45	7	21	20	21	Hueso nasal	35
										Flujo ductus	24
										I. Tricuspídea	24
Ratio SD confirmado/ pérdidas fetales	2,28	1,7	2,3	8,82	4,51	29	9,66	10,15	9,61	Hueso nasal	5,91
										Flujo ductus	8,83
										I. Tricuspídea	8,58

Conclusiones

- Las pruebas que ofrecen mejores resultados en cuanto a efectividad y seguridad son las que combinan marcadores del primer y segundo trimestre (Prueba Integrada, Pruebas Integradas Séricas, Pruebas Integradas añadiendo la Razón de Marcadores).

  Así la Prueba Integrada ofrece para una tasa de detección del 90% una TFP del 2,6% con un menor número de pérdidas fetales. La incorporación en el análisis de la razón de marcador en el segundo trimestre, da como resultado una disminución en el número de falsos positivos para una misma TD respecto a la Prueba Integrada, lo que se traduce en un menor número de pruebas diagnósticas (amniocentesis o BVC) y, en consecuencia, un menor número de pérdidas fetales debidas al procedimiento.

  Hay que tener en cuenta que tanto en la Prueba Integrada como en la Integrada con Razón de Marcadores, los resultados obtenidos en el cribado cuando se aplica en la práctica a una población de gestantes, van a variar en función del punto de corte de nivel de riesgo que seleccionemos, por lo que en la práctica es importante tener en consideración el punto de corte aceptable que consiga una mejor rentabilidad diagnóstica.

  Por otra parte, se ha de señalar que los resultados de la Prueba Integrada con Razón de marcadores, así como, de la Prueba Integrada Sérica con Razón de Marcadores están basados en modelos de simulación, no habiendo encontrado hasta el momento estudios prospectivos que valoren los resultados de estas pruebas en la práctica.

  En el caso de que no exista disponibilidad de realizar TN, las Pruebas Integradas Séricas con o sin Marcadores Razón son una buena alternativa, aunque presentan una mayor TFP que las Integradas.

  Otros aspectos a tener en cuenta son que las Pruebas Integrada e Integrada Sérica ofrecen la información sobre el riesgo en el segundo trimestre, y esta información tardía para la gestante, en el caso de que se plantee una interrupción del embarazo, puede resultar en desventajas para la mujer. Por otra parte, el tener datos parciales del primer trimestre y no informar a la paciente puede suponer un problema ético en la práctica médica.
- Las pruebas del primer trimestre, (Prueba Combinada del primer trimestre y Prueba Secuencial del Primer Trimestre) se presentan como una buena opción de cribado, aunque presentan mayores TFP para una misma TD que las pruebas del primer y segundo trimestre.

Estas alternativas ofrecen una información temprana a la gestante y existe suficiente evidencia para considerar a la Prueba Combinada del primer trimestre y a la Prueba Secuencial del Primer Trimestre, como buenas pruebas de cribado siempre que se garantice la calidad en la medición con examen ecográfico.

Las Pruebas Secuencial Escalonada utiliza marcadores de primer y segundo trimestre, pero con la información del primer trimestre y en función del punto de corte establecido, puede determinarse el grupo de mujeres de alto riesgo que van a precisar una prueba diagnóstica, a las que se ofrecerá una información temprana, y reducen el número de gestantes en las que se realizan pruebas del segundo trimestre. Esta prueba presenta una buena rentabilidad diagnóstica, aunque no se dispone de resultados de estudios prospectivos que hayan valorado esta opción en la práctica clínica.

Bibliografía

1. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;25(3):221-6.
2. Palomaki GE, Steinort K, Knight GJ, Haddow JE, Palomaki GE, Steinort K, et al. Comparing three screening strategies for combining first- and second-trimester Down syndrome markers.[see comment][erratum appears in Obstet Gynecol. 2006 Apr;107(4):955]. Obstetrics & Gynecology. 2006;107(2 Pt 1):367-75.
3. Malone FD, D'Alton ME. First-trimester sonographic screening for Down syndrome. Obstet Gynecol. 2003;102(5 Pt 1):1066-79.
4. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ. 1992;304(6831):867-9.
5. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess. 2003;7(11):1-77.
6. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome.[see comment]. New England Journal of Medicine. 2005;353(19):2001-11.

7. Reddy UM, Mennuti MT, Reddy UM, Mennuti MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop.[see comment]. [22 refs]. Obstetrics & Gynecology. 2006;107(1):167-73.
8. Wald NJ, Bestwick JP, Morris JK, Wald NJ, Bestwick JP, Morris JK. Cross-trimester marker ratios in prenatal screening for Down syndrome. Prenatal Diagnosis 2006;26(6):514-23.
9. Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP, Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP. Sequential and contingent prenatal screening for Down syndrome. Prenatal Diagnosis. 2006;26(9):769-77.
10. enn P, Wright D, Cuckle H, Benn P, Wright D, Cuckle H. Practical strategies in contingent sequential screening for Down syndrome. Prenatal Diagnosis. 2005;25(8):645-52.

Anexos

Anexo 1: Tabla de evidencia de los estudios

Estudio	Diseño estudio	Lugar	Periodo	Población			Participantes	Nº Sínd. Down	Estrategia	Resultados			Comentarios
				Inclusión	Edad media (años)	% ≥ 35 años				TD (%)	TFP (%)	Pérdi-das fetal*	
SURUSS (5)	Cohortes prospectivo	Reino Unido y Austria	Septiembre 1996 a Mayo 2001	Gestación 8 -14 semanas	29 años	16%	47.053	101	Integrada	85	1,2	9	La realización del cribado de los marcadores individuales, así como la combinación de marcadores junto con la edad materna se evaluó utilizando métodos estándar.
									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	
FASTER (6)	Cohortes prospectivo	Estados Unidos	Octubre 1999 a diciembre 2002	Gestación 10-13 semanas	30,1 años	21,6	33.546	92	Integrada	85	0,8		Compara en una población única, el cribado para SD del primer trimestre, con el cribado del segundo trimestre y con el cribado en ambos trimestres.
									Integrada sérica	85	4,4		
									Combinada	85	3,8		
									Cuádruple	85	7,3		
									Triple	85	14		
									Doble	85			
									TN	85	20,0		
Nicolaides (1)	Cohortes prospectivo	Reino Unido	Enero 1999 a diciembre de 2003	Gestación 11-13 semanas	31 años (Mediana)		75.821	325	Hueso nasal	92,0	2,1		Buena rentabilidad diagnóstica. Técnica ecográfica poco estandarizada
									Flujo ductus	94,2	2,7		
									I. Tricuspídea	91,7	2,7		

Continúa

Estudio	Diseño estudio	Lugar	Periodo	Población			Participantes	Nº Sínd. Down	Estrategia	Resultados			Comentarios
				Inclusión	Edad media (años)	% ≥ 35 años				TD (%)	TFP (%)	Pérdi-das fetal*	
Palomaki (2)	Simulación con Modelo de Monte Carlo	Estados Unidos	2006				Cohorte hipotética de 600.000 mujeres	1.000	Integrada	84,3	1,2		Simulación matemática. No hay estudios prospectivos que avalen los resultados obtenidos
									Secuencial	84,3	2		
									Contingente	84,1	2		
Wald (9)	Simulación con Modelo de Monte Carlo	Reino Unido	2006				Cohorte hipotética de 200.000 mujeres	100.000	Integrada	90	2,15		Simulación matemática. No hay estudios prospectivos que avalen los resultados obtenidos
									Secuencial	90	2,25		
									Contingente	90	2,42		
Wald (8)	Simulación con Modelo de Monte Carlo	Reino Unido	2006				566	74	Integrada	90	2,15		Simulación matemática. No hay estudios prospectivos que avalen los resultados obtenidos
									Integrada razón	90	0,67		
									Integrada sérica	90	8,12		
									Integrada sérica razón	90	2,37		

Objetivo 3. Evaluación económica de las diferentes estrategias de cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes (principalmente, Síndrome de Down)

Marta López de Argumedo y Juan Luis Lapuente

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco-OSTEBA

Asesores: Maria Luisa Iruretagoiena, Jorge Taboada y Mª Asun Gutierrez

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco-OSTEBA

Resumen

INTRODUCCIÓN: La repercusión económica de un programa de cribado poblacional en un determinado sistema sanitario es un aspecto importante y necesario a tener en la toma de decisiones en el contexto de la planificación sanitaria. OBJETIVOS: Realizar un análisis coste-efectividad de la implantación de un cribado prenatal para el Síndrome de Down (SD) considerando como marco geográfico el Estado español mediante el cálculo de los siguientes estimadores: a) Coste global del programa para una muestra de 100.000 embarazadas y una prevalencia de SD de 25/10.000 gestaciones (EUROCAT, 2006) y b) Coste por caso de SD confirmado. METODOLOGÍA: Este análisis coste-efectividad se ha basado en el método publicado en el estudio SURUSS (The Serum, Urine and Ultrasound Screening Study). Para la selección de las estrategias a analizar en este análisis económico se partió de la información sobre efectividad y seguridad de las diferentes pruebas aportada por la revisión sistemática realizada previamente. Asunciones: a) La translucencia nucal no encarece la evaluación prenatal habitual de la gestación dado que esta ya incluye la ecografía del primer trimestre; b) El 100% de las gestantes

aceptarían participar en el programa de cribado; c) El 90% de las mujeres en las que el cribado indica alto riesgo de presentar embarazo con SD aceptan la prueba diagnóstica invasiva (amniocentesis); d) El 99% de las embarazadas en las que la amniocentesis confirma el diagnóstico de SD decide interrumpir su embarazo; e) La prueba diagnóstica utilizada es la amniocentesis y el riesgo de pérdida fetal asociado a esta es del 0,9%. RESULTADOS: a) Las alternativas que presentan un menor coste global de implantación son la Prueba Secuencial Contingente, la Prueba Secuencial Escalonada y la Prueba Secuencial del primer trimestre que utiliza como marcadores ecográficos el flujo ductal anómalo y la insuficiencia tricuspídea con un coste de 2.513.905, 3.378.944, 3.410.800 y 3.414.329 respectivamente; b) En el análisis coste-efectividad, y considerando una tasa de detección global del 90%, las estrategia considerada más coste-efectiva es la Prueba Secuencial Contingente seguida de las Pruebas Secuenciales del primer trimestre que utilizan como marcadores ecográficos el flujo ductal anómalo y la insuficiencia tricuspídea con un coste de 12.434 euros, 16.105 euros y 16.555 euros respectivamente por SD confirmado. CONCLUSIONES: La Prueba Secuencial Contingente presenta la mejor relación coste-efectividad y un rendimiento diagnóstico intermedio. De las alternativas analizadas, la Prueba Combinada es la que presenta un mayor coste global de implantación y la menos coste-efectiva con un coste de 5.617.361€ euros y 27.740 euros por SD confirmado respectivamente.

Introducción

La repercusión económica de un programa de cribado poblacional en un determinado sistema sanitario es un aspecto importante y necesario a tener en la toma de decisiones en el contexto de la planificación sanitaria. Es por ello que este proyecto de evaluación incluye un análisis económico que aporta información sobre el impacto económico que una hipotética implantación de un sistema de cribado prenatal para la detección prenatal del Síndrome de Down (SD) pueda tener en el contexto estatal.

Objetivos

Realizar un análisis económico de la implantación de un cribado prenatal para el SD considerando como marco geográfico el Estado español mediante el cálculo de los siguientes estimadores: a) Coste global del programa para una muestra de 100.000 embarazadas y una prevalencia de 25/10.000 gestaciones y b) Coste por caso de SD confirmado.

Metodología

Este análisis económico se ha basado en el método publicado en el estudio SURUSS (The Serum, Urine and Ultrasound Screening Study). Para la

selección de las estrategias a analizar en este análisis económico se partió de la información sobre efectividad y seguridad de las diferentes pruebas aportada por la revisión sistemática realizada previamente. A partir de esta información se seleccionaron aquellas pruebas que presentaban una Tasa de Falsos Positivos menor o igual a 11% para una Tasa de detección del 90%. Las estrategias de cribado seleccionadas según estos criterios fueron las siguientes: Prueba Combinada, Prueba Integrada, Prueba Integrada con marcadores ratio, Prueba Integrada Sérica, Prueba Integrada Sérica con marcadores ratio, Prueba Secuencial, Prueba Secuencial Contingente y Prueba Secuencial del primer trimestre.

Precios aplicados en el análisis

Para la obtención de los precios aplicados en el análisis se realizó una búsqueda de las tarifas de facturación a terceros de las 17 Comunidades Autónomas del Estado español y se encontraron los referentes a estas nueve:

- País Vasco: Tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para el 2006.
- Andalucía: Precios públicos de los Servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía para 2005.
- La Rioja: Tarifas por servicios sanitarios prestados a particulares en los Centros del Servicio Riojano de Salud para 2004.
- Canarias: Precios Públicos de los servicios sanitarios prestados por el Servicio Canario de la Salud para 2006.
- Comunidad Valenciana: Tasa por prestación de asistencia sanitaria para 2005.
- Cataluña: Precios públicos correspondientes a los servicios que presta el Instituto Catalán de la Salud para 2005.
- Galicia: Tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Gallego de Salud y Fundaciones públicas sanitarias para 2006.
- Navarra: Tarifas por prestación de servicios en los centros asistenciales del Servicio Navarro de Salud para 2006.
- Comunidad de Madrid: Precios públicos por la prestación de servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Comunidad de Madrid para 2005.

Para realizar el cálculo de precios se excluyeron de esta muestra cuatro CC.AA. (La Rioja, Canarias, Cataluña y Galicia) que presentaban valores atípicos. A continuación se calculó la media de los precios de las siguientes cinco Comunidades Autónomas: País Vasco, Andalucía, Comunidad Valenciana, Navarra y Comunidad de Madrid.

Los precios proporcionados para 2005 de Andalucía, Comunidad Valenciana y Comunidad de Madrid fueron actualizados a 1 de julio de 2006 mediante la aplicación que proporciona el Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es).

Dado que no se dispuso de información oficial de todas la CC.AA para el cálculo de los precios de los marcadores serológicos, se consideraron los precios ofertados por la empresa DPC Dipesa para el 2006, con excepción de la Inhibina A cuyo precio se obtuvo de los precios públicos del Instituto Catalán de la Salud actualizados al 2006 ya que dicha empresa no lo incluye en su oferta de productos y servicios.

Tabla de precios

Teniendo en consideración las pruebas y precios citados se obtuvo la tabla de precios aplicados en el análisis, que se detalla a continuación:

Precios aplicados en el análisis (Tarifas de facturación a terceros de las CC.AA actualizados al 2006)

Concepto	Fuente	Precio 2006 €
P. serológicas 1º trimestre	DPC Dipesa	7,72
P. serológicas 2º trimestre	DPC Dipesa/Instituto Catalán de la Salud	13,21
P. serológicas 1º trimestre - Ratios	DPC Dipesa	17,19
P. serológicas 2º trimestre - Ratios	DPC Dipesa/Instituto Catalán de la Salud	17,19
Ecografía específica	Tarifas de facturación a terceros 5 CC.AA representativas	45,46
Ecografía Doppler	Tarifas de facturación a terceros 5 CC.AA representativas	70,78
Amniocentesis+Cariotipo	Tarifas de facturación a terceros 5 CC.AA representativas	450,75
Pérdida fetal	Tarifas de facturación a terceros 5 CC.AA representativas	1326,46

Para proceder a la comparación entre las pruebas se utilizó la hoja de cálculo de Microsoft Office Excel 2003.

Se compararon todas las alternativas para una Tasa de Detección Global del 90%. La prevalencia del SD se estableció en 25/10.000 gestaciones sobre la base de los resultados del registro EUROCAT (2006) que contempla la prevalencia en el País Vasco, Barcelona y el Principado de Asturias. El tamaño de la población analizada en el estudio fue de 100.000 embarazadas. Se aplicaron para cada una de las alternativas y para una Tasa de Detección Global del 90% las siguientes Tasas de Falsos Positivos:

Prueba	TFP
Prueba Combinada	10,8%
Prueba Integrada	2,6%
Prueba Integrada con marcadores ratio	0,67%
Prueba Integrada Sérica	5,3%
Prueba Integrada Sérica con marcadores ratio	2,37%
Prueba Secuencial	2,25%
Prueba Secuencial Contingente	2,42%
Prueba Secuencial del primer trimestre	5%

Asunciones

Para el cálculo de la relación coste-efectividad se han considerado las siguientes asunciones:

- La translucencia nucal no encarece la evaluación prenatal habitual de la gestación dado que esta ya incluye la ecografía del primer trimestre.
- El 100% de las gestantes aceptarían participar en el programa de cribado
- El 90% de las mujeres en las que el cribado indica alto riesgo de presentar embarazo con SD, aceptan la prueba diagnóstica invasiva (amniocentesis)
- El 99% de las embarazadas en las que la amniocentesis confirma el diagnóstico de SD, decide interrumpir su embarazo
- La prueba diagnóstica utilizada es la amniocentesis y el riesgo de pérdida fetal asociado a esta es del 0,9%

Resultados

1. Cálculo de la relación coste-efectividad de la Prueba Combinada

Afectados SD				No Afectados SD			
Asunciones	**Nº Embarazos**	**Coste Unitario**	**Total**	**Asunciones**	**Nº Embarazos**	**Coste Unitario**	**Total**
Prueba Combinada	250	8	1.929	**Prueba Combinada**	99.750	8	769.771
TD 90%	225			**TFP 10,8%**	10.773		
Aceptan PI 90%	203	451	91.276	**Aceptan PI 90%**	9.696	451	4.370.298
Interrupción Embarazo 99%	200	1.326	265.921	**Interrupción Embarazo 99%**	0	1.326	0
Pérdidas fetales 0,90%	2	1.326	2.417	**Pérdidas fetales 0,90%**	87	1.326	115.748
Subtotal			**361.544**	**Subtotal**			**5.255.817**

Total	5.617.361
Nº SD confirmados	203
Coste SD confirmado	27.740

La Prueba Combinada se realiza en el primer trimestre de gestación por lo que solo precisa de las pruebas serológicas del primer trimestre.

Afectados SD

Para una muestra de 100.000 gestaciones y una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, el número de casos de SD sería 250. Con una tasa de detección del 90% la prueba detectaría 225 casos. De estos, 203 (90%) aceptarían someterse a una amniocentesis, produciéndose 2 pérdidas fetales y 200 decidirían realizar una Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE).

No Afectados SD

Para una muestra de 100.000 gestaciones y una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, el número de embarazos no afectados por SD sería 99.750. Asumiendo una Tasa de Falsos Positivos para esta prueba se realizarían 10.773 amniocentesis en embarazos no afectados por el SD lo que derivaría en un total de 87 pérdidas fetales debidas a la técnica. El Coste Total de la implantación de la Prueba Combinada en una muestra de 100.000 gestaciones y con una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD asciende a 5.617.361 euros. El Coste por SD confirmado resulta de dividir el Coste Total entre el número de casos de SD detectados, lo que hace un total de 27.740 euros por caso confirmado.

2. Cálculo de la relación coste-efectividad de la Prueba Integrada

Afectados SD				No Afectados SD			
Asunciones	**Nº Embarazos**	**Coste Unitario**	**Total**	**Asunciones**	**Nº Embarazos**	**Coste Unitario**	**Total**
Prueba Integrada	250	21	5.231	**Prueba Integrada**	99.750	21	2.087.214
TD 90%	225			**TFP 2,6%**	2.594		
Aceptan PI 90%	203	451	91.276	**Aceptan PI 90%**	2.334	451	1.052.109
Interrupción Embarazo 99%	200	1.326	265.921	**Interrupción Embarazo 99%**	0	1.326	0
Pérdidas fetales 0,90%	2	1.326	2.417	**Pérdidas fetales 0,90%**	21	1.326	27.865
Subtotal			**364.846**	**Subtotal**			**3.167.188**

Total	3.532.034
Nº SD confirmados	203
Coste SD confirmado	17.442

La Prueba Integrada precisa de las pruebas serológicas del primer y segundo trimestre.

Afectados SD

Para una muestra de 100.000 gestaciones y una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, el número de casos de SD sería 250. Con una tasa de detección del 90% la prueba detectaría 225 casos. De estos, 203 (90%) aceptarían someterse a una amniocentesis, produciéndose 2 pérdidas fetales y 200 decidirían realizar una Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE).

No Afectados SD

Para una muestra de 100.000 gestaciones y una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, el número de embarazos no afectados por SD sería 99.750. Asumiendo una Tasa de Falsos Positivos para esta prueba, se realizarían 2.334 amniocentesis en embarazos no afectados por el SD lo que derivaría en un total de 21 pérdidas fetales debidas a la técnica. El Coste Total de la implantación de la Prueba Integrada en una muestra de 100.000 gestaciones y con una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD asciende a 3.532.034 euros. El Coste por SD confirmado resulta de dividir el Coste Total entre el número de casos de SD detectados, lo que hace un total de 17.442 euros por caso confirmado.

3. Cálculo de la relación coste-efectividad de la Prueba Integrada con marcadores ratio

Afectados SD				No Afectados SD			
Asunciones	**Nº Embarazos**	**Coste Unitario**	**Total**	**Asunciones**	**Nº Embarazos**	**Coste Unitario**	**Total**
Prueba Integrada	250	34	8.593	**Prueba Integrada**	99.750	34	3.428.637
TD 90%	225			**TFP 0,67%**	668		
Aceptan PI 90%	203	451	91.276	**Aceptan PI 90%**	601	451	271.120
Interrupción Embarazo 99%	200	1.326	265.921	**Interrupción Embarazo 99%**	0	1.326	0
Pérdidas fetales 0,90%	2	1.326	2.417	**Pérdidas fetales 0,90%**	5	1.326	7.181
Subtotal			**368.208**	**Subtotal**			**3.706.938**

Total	4.075.146
Nº SD confirmados	203
Coste SD confirmado	20.124

El coste de realizar la Prueba Integrada con marcadores ratio asciende a 34 euros ya que se realizan las pruebas del primer y segundo trimestre que incluyen dichos marcadores.

Afectados SD

Para una muestra de 100.000 gestaciones y una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, el número de casos de SD sería 250. Con una tasa de detección del 90% la prueba detectaría 225 casos. De estos, 203 (90%) aceptarían someterse a una amniocentesis, produciéndose 2 pérdidas fetales y 200 decidirían realizar una Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE).

No Afectados SD

Para una muestra de 100.000 gestaciones y una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, el número de embarazos no afectados por SD sería 99.750. Asumiendo una Tasa de Falsos Positivos para esta prueba, se realizarían 601 amniocentesis en embarazos no afectados por el SD lo que derivaría en un total de 5 pérdidas fetales debidas a la técnica. El Coste Total de la implantación de la Prueba Integrada con marcadores ratio en una muestra de 100.000 gestaciones y con una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD asciende a 4.075.146 euros. El Coste por SD confirmado resulta de dividir el Coste Total entre el número de casos de SD detectados, lo que hace un total de 20.124 euros por caso confirmado.

4. Cálculo de la relación coste-efectividad de la Prueba Integrada Sérica

Afectados SD				No Afectados SD			
Asunciones	**Nº Embarazos**	**Coste Unitario**	**Total**	**Asunciones**	**Nº Embarazos**	**Coste Unitario**	**Total**
Prueba Integrada Sérica	250	21	5.231	**Prueba Integrada Sérica**	99.750	21	2.087.214
TD 90%	225			**TFP 5,3%**	5.287		
Aceptan PI 90%	203	451	91.276	**Aceptan PI 90%**	4.758	451	2.144.683
Interrupción Embarazo 99%	200	1.326	265.921	**Interrupción Embarazo 99%**	0	1.326	0
Pérdidas fetales 0,90%	2	1.326	2.417	**Pérdidas fetales 0,90%**	43	1.326	56.802
Subtotal			**364.846**	**Subtotal**			**4.288.700**

Total	4.653.545
Nº SD confirmados	203
Coste SD confirmado	22.980

El Coste de realizar la Prueba Integrada Sérica en cada embarazo asciende a 21 euros ya que se realizan las pruebas serológicas del primer y segundo trimestre.

Afectados SD

Para una muestra de 100.000 gestaciones y una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, el número de casos de SD sería 250. Con una tasa de detección del 90% la prueba detectaría 225 casos. De estos, 203 (90%) aceptarían someterse a una amniocentesis, produciéndose 2 pérdidas fetales y 200 decidirían realizar una Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE).

No Afectados SD

Para una muestra de 100.000 gestaciones y una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, el número de embarazos no afectados por SD sería 99.750. Asumiendo una Tasa de Falsos Positivos para esta prueba se realizarían 4.758 amniocentesis en embarazos no afectados por el SD lo que derivaría en un total de 43 pérdidas fetales debidas a la técnica. El Coste Total de la implantación de la Prueba Integrada Sérica en una muestra de 100.000 gestaciones y con una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD asciende a 4.653.545 euros. El Coste por SD confirmado resulta de dividir el Coste Total entre el número de casos de SD detectados, lo que hace un total de 22.980 euros por caso confirmado.

5. Cálculo de la relación coste-efectividad de la Prueba Integrada Sérica con marcadores de ratio

Afectados SD				No Afectados SD			
Asunciones	**Nº Embarazos**	**Coste Unitario**	**Total**	**Asunciones**	**Nº Embarazos**	**Coste Unitario**	**Total**
Prueba Integrada Sérica Rat	250	34	8.593	**Prueba Integrada Sérica Rat**	99.750	34	3.428.637
TD 90%	225			**TFP 2,37%**	2.364		
Aceptan PI 90%	203	451	91.276	**Aceptan PI 90%**	2.128	451	959.038
Interrupción Embarazo 99%	200	1.326	265.921	**Interrupción Embarazo 99%**	0	1.326	0
Pérdidas fetales 0,90%	2	1.326	2.417	**Pérdidas fetales 0,90%**	19	1.326	25.400
Subtotal			**368.208**	**Subtotal**			**4.413.075**

Total	4.781.283
Nº SD confirmados	203
Coste SD confirmado	23.611

El coste de realizar la Prueba Integrada Sérica con marcadores ratio asciende a 34 euros ya que se realizan las pruebas del primer y segundo trimestre que incluyen dichos marcadores ratio.

Afectados SD

Para una muestra de 100.000 gestaciones y una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, el número de casos de SD sería 250. Con una tasa de detección del 90% la prueba detectaría 225 casos. De estos, 203 (90%) aceptarían someterse a una amniocentesis, produciéndose 2 pérdidas fetales y 200 decidirían realizar una Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE).

No Afectados SD

Para una muestra de 100.000 gestaciones y una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, el número de embarazos no afectados por SD sería 99.750. Asumiendo una Tasa de Falsos Positivos para esta prueba se realizarían 2.128 amniocentesis en embarazos no afectados por el SD lo que derivaría en un total de 19 pérdidas fetales debidas a la técnica. El Coste Total de la implantación de la Prueba Integrada Sérica con marcadores ratio en una muestra de 100.000 gestaciones y con una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD asciende a 4.781.283 euros. El Coste por SD confirmado resulta de dividir el Coste Total entre el número de casos de SD detectados, lo que hace un total de 23.611 euros por caso confirmado.

El coste de realizar la Prueba Secuencial Escalonada asciende a 8 euros para toda la muestra ya que su totalidad se somete a la Prueba Combinada y a la suma de otros 13 euros a quienes se someten adicionalmente a la Prueba Integrada en el segundo trimestre.

6. Cálculo de la relación coste-efectividad de la Prueba Secuencial Escalonada

	Afectados SD				No Afectados SD			
	Asunciones	Nº Embarazos	Coste/ Embrazo	Total	Asunciones	Nº Embarazos	Coste/ Embrazo	Total
PRIMER TRIMESTRE	**Prueba Combinada**	250	8	1.929	**Prueba Combinada**	99.750	8	769.771
	TD 66%	165			**TFP 0,5%**	499		
	Aceptan PI 90%	149	451	66.936	**Aceptan PI 90%**	499	451	202.329
	Interrupción Embarazo 99%	147	1.326	195.009	**Interrupción Embarazo 99%**	0	1.326	0
	Pérdidas fetales 0,90%	1	1.326	1.773	**Pérdidas fetales 0,90%**	4	1.326	5.359
	Subtotal			**265.647**	**Subtotal**			**977.458**

	Asunciones	Nº Embarazos	Coste Unitario	Total	Asunciones	Nº Embarazos	Coste Unitario	Total
SEGUNDO TRIMESTRE	**Prueba Integrada**	85	13	1.123	**Prueba Integrada**	99.750	13	1.310.856
	TD 71%	60			**TFP 1,76%**	1.747		
	Aceptan PI 90%	54	451	24.482	**Aceptan PI 90%**	1.572	451	708.636
	Interrupción Embarazo 99%	54	1.326	71.326	**Interrupción Embarazo 99%**	0	1.326	0
	Pérdidas fetales 0,90%	0	1.326	648	**Pérdidas fetales 0,90%**	14	1.326	18.768
	Subtotal			**97.579**	**Subtotal**			**2.038.260**

Total	3.378.944
Nº SD confirmados	203
Coste SD confirmado	16.660

Afectados SD

Primer trimestre

Para una muestra de 100.000 gestaciones y una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, el número de casos de SD sería 250. Con una tasa de detección del 66% la prueba detectaría 165 casos. De estos, 149 (90%) aceptarían someterse a una amniocentesis produciéndose 1 pérdida fetal y 147 decidirían realizar una Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE).

Segundo trimestre

Se toman en consideración los Afectados SD no detectados en el primer trimestre (250-165=85) con una tasa de detección del 71% en el segundo trimestre. Se detectan 60, de los que el 54 (90%) aceptarían someterse a una amniocentesis no produciéndose ninguna pérdida fetal y los 54 decidirían realizar una Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE).

No Afectados SD

Primer trimestre

Para una muestra de 100.000 gestaciones y una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, el número de embarazos no afectados por SD sería 99.750. Asumiendo una Tasa de Falsos Positivos para esta prueba se realizarían 449 amniocentesis en embarazos no afectados por el SD lo que derivaría en un total de 4 pérdidas fetales debidas a la técnica.

Segundo trimestre

Se toman en consideración los No Afectados SD no detectados en el primer trimestre (99.750-499=99.251) con una Tasa de Detección del 1,76% en el

segundo trimestre. Se detectan 1.747 de los que el 1.572 (90%) se someterían a una amniocentesis lo que derivaría en un total de 14 pérdidas fetales debidas a la técnica. El Coste Total de la implantación de la Prueba Secuencial Escalonada en una muestra de 100.000 gestaciones y con una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD asciende a 3.378.944 euros. El Coste por SD confirmado resulta de dividir el Coste Total entre el número de casos de SD detectados, lo que hace un total de 16.660 euros por caso confirmado.

7. Cálculo de la relación coste-efectividad de la Prueba Secuencial Contingente

		Afectados SD				No Afectados SD		
	Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total	Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
	Prueba Combinada	250	8	1.929	Prueba Combinada	99750	8	769.771
RIESGO ALTO	Estimación Riesgo Alto 65,49%	164			Estimación Riesgo Alto 0,50%	499		
	Aceptan PI 90%	147	451	66.415	Aceptan PI 0%	449	451	202.381
	Interrupción Embarazo 99%	146	1.326	193.492	Interrupción Embarazo 99%	0	1.326	0
	Pérdidas fetales 0,90%	1	1.326	1.759	Pérdidas fetales 0,90%	4	1.326	5.360
	Subtotal			261.667	Subtotal			207.741
RIESGO BAJO	Estimación Riesgo Bajo 30,09%	75			Estimación Riesgo Bajo 1,38%	21.322		
	Prueba Integrada	75	13	97.382	Prueba Integrada	21.322	13	281.608
	TD 81%	61			TFP 8,97%	1.913		
	Aceptan PI 90%	55	451	24.717	Aceptan PI 90%	1.721	451	775.876
	Interrupción Embarazo 99%	54	1.326	72.011	Interrupción Embarazo 99%	0	1.326	0
	Pérdidas fetales 0,90%	0	1.326	655	Pérdidas fetales 0,90%	15	1.326	20.549
	Subtotal			194.765	Subtotal			1.078.032
NEGATIVOS	Estimación Negativos 4,42%	11			Estimación Negativos 8,12%	77.929		
	No seguimiento	11			No seguimiento	77.929		

Total	2.513.905
Nº SD confirmados	202
Coste SD confirmado	12.434

El coste de realizar la Prueba Secuencial Contingente asciende a 8 euros para toda la muestra ya que su totalidad se somete a la Prueba Combinada y a la suma de otros 13 euros a quienes se someten adicionalmente a los marcadores del 2º trimestre de gestación.

Afectados SD

De la muestra asumida de 100.000 gestaciones se obtiene, con una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, que existen 250 Afectados SD. De ellos están el 65,49% en Riesgo Alto, el 30,09% en Riesgo Bajo y el 4,42% son Negativos.

- Riesgo Alto: En esta situación se encuentran el 65,49% (164). De estos, 147 (90%) aceptarían someterse a una amniocentesis produciéndose 1 pérdida fetal y 146 decidirían realizar una Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE).
- Riesgo Medio: En esta situación se encuentran el 30,09% (75). De estos, se detectarían 61 (81%) de los cuales 55 aceptarían someterse a una amniocentesis no produciéndose pérdidas fetales y 54 decidirían realizar una Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE).
- Negativos: No se realiza seguimiento.

No Afectados SD

Para una muestra de 100.000 gestaciones y una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, el número de embarazos no afectados por SD sería 99.750. De ellos están el 0,5% en Riesgo Alto, el 21,38% en Riesgo Bajo y el 78,12% son Negativos.

- Riesgo Alto: En esta situación se encuentran el 0,5% (499). Asumiendo una Tasa de Falsos Positivos para esta prueba se realizarían 449 amniocentesis en embarazos no afectados por el SD lo que derivaría en un total de 4 pérdidas fetales debidas a la técnica.
- Riesgo Medio: En esta situación se encuentran el 21,38% (21.322). Asumiendo una Tasa de Falsos Positivos para esta prueba se realizarían 1.721 amniocentesis en embarazos no afectados por el SD lo que derivaría en un total de 15 pérdidas fetales debidas a la técnica.
- Negativos: No se realiza seguimiento.

El Coste Total de la implantación de la Prueba Secuencial Contingente en una muestra de 100.000 gestaciones y con una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD asciende a 2.513.905 euros. El Coste por SD confirmado resulta de dividir el Coste Total entre el número de casos de SD detectados, lo que hace un total de 12.434 euros por caso confirmado.

8. Cálculo de la relación coste-efectividad de la Prueba Secuencial del Primer Trimestre								
		Afectados SD				No Afectados SD		
	Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total	Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
	Prueba Combinada	250	8	1.929	Prueba Combinada	99750	8	769.771
RIESGO ALTO	Estimación Riesgo Alto 81,50%	204			Estimación Riesgo Alto 1,90%	1.895		
	Aceptan PI 90%	183	451	82.656	Aceptan PI 90%	1.706	451	768.849
	Interrupción Embarazo 99%	182	1.326	240.806	Interrupción Embarazo 99%	0	1.326	0
	Pérdidas fetales 0,90%	2	1.326	2.189	Pérdidas fetales 0,90%	15	1.326	20.363
	Subtotal			325.651	Subtotal			789.212
RIESGO MEDIO	Estimación Riesgo Medio 15,40%	39			Estimación Riesgo Medio 16,10%	16.060		
	Ecografía Doppler (IT y Ductus)	39	71	2.725	Ecografía Doppler (IT y Ductus)	16.060	71	1.136.677
	Ecografía especifica HN	39	45	1,750	Ecografía especifica HN	16.060	45	730.076
	Ecografía positiva HN 68%	26			Ecografía positiva HN 14%	2.248		
	Ecografía positiva Ductus 82%	32			Ecografía positiva Ductus 5%	803		
	Ecografía positiva IT 66%	25			Ecografía positiva IT 5%	835		
	Ecografía HN y aceptan PI 90%	24	451	10.620	Ecografía HN y aceptan PI 90%	2.024	451	912.097
	Ecografía Ductus y aceptan PI 90%	28	451	12.807	Ecografía Ductus y aceptan PI 90%	723	451	325.749
	Ecografía IT y aceptan PI 90%	23	451	10.308	Ecografía IT y aceptan PI 90%	752	451	338.779
	Interrumpen embarazo HN 99%	23	1.326	30.941	Interrumpen embarazo HN 99%	0	1.326	0
	Interrumpen embarazo Ductus 99%	28	1.326	37.312	Interrumpen embarazo Ductus 99%	0	1.326	0
	Interrumpen embarazo IT 99%	23	1.326	30.031	Interrumpen embarazo IT 99%	0	1.326	0
	Pérdidas fetales HN 0,9%	0	1.326	281	Pérdidas fetales HN 0,9%	18	1.326	24.157
	Pérdidas fetales Ductus 0,9%	0	1.326	339	Pérdidas fetales Ductus 0,9%	7	1.326	8.628
	Pérdidas Fetales IT 0,9%	0	1.326	273	Pérdidas Fetales IT 0,9%	7	1.326	8.973
	Subtotal HN			44.568	Subtotal HN			1.666.331
	Subtotal Ductus			53.183	Subtotal Ductus			1.471.054
	Subtotal IT			43.337	Subtotal IT			1.484.429

		Afectados SD				No Afectados SD		
	Asunciones	Nº Embarazos	Coste/ Embarazo	Total	Asunciones	Nº Embarazos	Coste/ Embarazo	Total
R. BAJO	**Estimación Riesgo Bajo 3,10%**	8			**Estimación Riesgo Bajo 82%**	81.795		
	No seguimiento	8			**No seguimiento**	81.795		

Total HN	3596487
Total Ductus	3410800
Total IT	3414329
PI HN	207
PI Ductus	212
PI IT	206
Coste SD Confirmado HN	17380
Coste SD Confirmado Ductus	16105
Coste SD Confirmado IT	16555

La Prueba Secuencial del primer trimestre solo precisa de las pruebas serológicas del primer trimestre.

Afectados SD

De la muestra asumida de 100.000 gestaciones se obtiene, con una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, que existen 250 Afectados por SD.

- Riesgo Alto: en esta categoría de riesgo se clasificaría al 81,5% de los casos afectados (204). De estos, 183 (90%) aceptarían someterse a una amniocentesis produciéndose 2 pérdidas fetales y 182 decidirían realizar una Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE).
- Riesgo Medio: en esta categoría de riesgo se clasificaría al 15,4% de los afectados (39). A estas 39 mujeres se les realizaría una Ecografía Específica que puede ser bien una valoración de la ausencia de hueso nasal, del flujo del ductus venoso o la valoración de existencia de insuficiencia tricupídea.
  - El 68% (26) se clasificarían como de riesgo alto si se realiza una ecografía del Hueso Nasal (HN)
  - El 82% (32) se clasificarían como de riesgo alto si se realiza una ecografía de valoración del ductus (D)
  - El 66% (25) se clasificarían como de riesgo alto si se realiza una ecografía de valoración de Insuficiencia Tricuspídea (IT)

De las mujeres clasificadas como de alto riesgo el 90% (24, 28 y 23 respectivamente) aceptarían someterse a una amniocentesis no produciéndose

ninguna pérdida fetal y así 23, 28 y 23 gestantes respectivamente decidirían realizar una Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE).

- Riesgo Bajo: No se realiza seguimiento.

No Afectados SD

De la muestra asumida de 100.000 gestaciones se obtiene, con una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD, un total de 99.750 no afectados por el SD. De ellos el 1,9% se clasificarían como de Riesgo Alto, el 16,1% como Riesgo Medio y el 82% como Riesgo Bajo.

- Riesgo Alto: En esta categoría de riesgo se encontrarían el 1,9% de los no afectados (1.895). Asumiendo una Tasa de Falsos Positivos para esta prueba se realizarían 1.706 amniocentesis en embarazos no afectados por el SD lo que derivaría en un total de 15 pérdidas fetales debidas a la técnica.
- Riesgo Medio: En esta situación se encontrarían el 16,1% (16.060). De estos, 16.060 aceptarían someterse a una Ecografía Específica y de ellos:
  - El 14% (2.248) se clasificarían como de riesgo alto si se realiza una ecografía del Hueso Nasal (HN).
  - El 5% (803) se clasificarían como de riesgo alto si se analiza el flujo anómalo en el ductus.
  - El 5% (835) se clasificarían como de riesgo alto si se analiza la existencia de Insuficiencia Tricuspídea (IT)

Asumiendo una Tasa de Falsos Positivos para esta prueba se realizarían 2.024, 723 y 752 amniocentesis en embarazos no afectados por el SD lo que derivaría en un total de 18, 7 y 7 pérdidas fetales respectivamente debidas a la técnica.

- Riesgo Bajo: No se realiza seguimiento.

El Coste Total de la implantación de la Prueba Secuencial del primer trimestre en una muestra de 100.000 gestaciones y con una prevalencia de 25/10.000 nacidos para el SD asciende a 3.596.487, 3.410.800 y 3.414.329 euros para la ecografía HN, Ductus e IT respectivamente. El Coste por SD confirmado resulta de dividir el Coste Total para HN, Ductus e IT entre el número de casos de SD detectados lo que hace un total de 17.380 euros por caso confirmado HN, 16.105 por caso confirmado Ductus y 16.555 por caso confirmado IT.

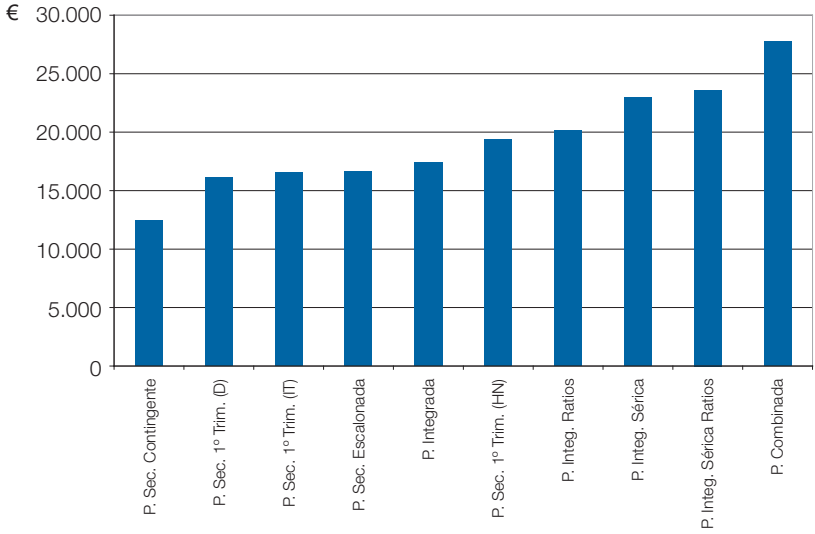
Análisis coste - efectividad de las alternativas del cribado del sd (€)									
Variables	**P. Combinada**	**P. Integrada**	**P. Integrada Ratios**	**P. Integrada Sérica**	**P. Integrada Sérica Ratios**	**P. Secuencial Escalonada**	**P. Secuencial Contingente**	**(HN) (D) (IT)**	**Prueba Secuencial del Primer Trimestre**
Nº P. serológicas 1º trimestre	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000		100.000
Nº P. serológicas 2º trimestre	0	100.000	100.000	100.000	100.000	99.336	21.397		0
Nº P. Invasivas	203	203	203	203	203	203	202	(HN)	207
								(D)	212
								(IT)	206
Nº ecos. específicas	0	0	0	0	0	0	0		16.098
Pérdidas fetales	89	23	7	45	21	20	21	(HN)	35
								(D)	24
								(IT)	24
Coste global	5.617.361	3.532.034	4.075.146	4.653.545	4.781.283	3.378.944	2.513.905	(HN)	4.004.063
								(D)	3.410.800
								(IT)	3.414.329
Coste-efect. €/S.D.Confirmado	27.740	17.442	20.124	22.980	23.611	16.660	12.434	(HN)	19.349
								(D)	16.105
								(IT)	16.555

(100.000 embarazadas; Prevalencia: 25/10.000)

Conclusiones

- En el análisis coste-efectividad, y considerando una tasa de detección global del 90%, las estrategia considerada más coste-efectiva es la Prueba Secuencial Contingente seguida de la Prueba Secuencial del primer trimestre que utiliza como marcadores ecográficos el flujo ductal anómalo y la insuficiencia tricuspídea, con un coste de 12.434 euros, 16.105 euros y 16.555 euros respectivamente por SD confirmado.
- De las alternativas analizadas, la Prueba Combinada es la menos coste-efectiva con un coste de 27.740 euros por SD confirmado.

Análisis comparativo del coste efectividad por SD confirmado de las alternativas del cribado (100.000 embarazadas prevalencia: 25/10.000)



- Las alternativas que presentan un menor coste global de implantación son la Prueba Secuencial Contingente, la Prueba Secuencial Escalonada y la Prueba Secuencial del primer trimestre que utiliza como marcadores ecográficos el flujo ductal anómalo y la insuficiencia tricuspídea con un coste de 2.513.905, 3.378.944, 3.410.800 y 3.414.329 respectivamente para una población de 100.000 embarazadas y una prevalencia de 25/10.000.

Bibliografía

1. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess. 2003;7(11):1-77.
2. INE (base de datos en Internet). Madrid: Instituto Nacional de Estadística (actualizada en junio de 2007). Disponible en: http://www.ine.es [Fecha de acceso 18 de diciembre de 2006].
3. EUROCAT (base de datos en Internet). University of Ulster - Northern Ireland: European Surveillance of Congenital Anomalies (actualizada el 22 de septiembre de 2006). Disponible en: http://www.eurocat.ulster.ac.uk [Fecha de acceso 23 de enero de 2007].
4. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;25(3):221-6.
5. Palomaki GE, Steinort K, Knight GJ, Haddow JE, Palomaki GE, Steinort K, et al. Comparing three screening strategies for combining first- and second-trimester Down syndrome markers. [see comment][erratum appears in Obstet Gynecol. 2006 Apr;107(4):955]. Obstetrics & Gynecology. 2006;107(2 Pt 1):367-75.
6. Malone FD, D'Alton ME. First-trimester sonographic screening for Down syndrome. Obstet Gynecol. 2003;102(5 Pt 1):1066-79.
7. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ. 1992;304(6831):867-9.
8. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome.[see comment]. New England Journal of Medicine. 2005;353(19):2001-11.
9. Reddy UM, Mennuti MT, Reddy UM, Mennuti MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop.[see comment]. Obstetrics & Gynecology. 2006;107(1):167-73.
10. Wald NJ, Bestwick JP, Morris JK, Wald NJ, Bestwick JP, Morris JK. Cross-trimester marker ratios in prenatal screening for Down syndrome. Prenatal Diagnosis. 2006;26(6):514-23.

Objetivo 4. Identificación de barreras a la implementación de estrategias de cribado prenatal de cromosomopatías fetales en el sistema de salud español

Ana Feijas[1], Luís G Cuntín[1], Maria-Dolores Estrada[2]

[1] Obradoiro de Socioloxía, SL (Santiago de Compostela).

[2] Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas (AATRM) de Cataluña

Resumen

INTRODUCION Y OBJETIVOS: Históricamente la edad materna ha sido casi exclusivamente el criterio utilizado para el cribado prenatal de cromosomopatías fetales, junto a la historia familiar y clínica de la gestante. Sin embargo, los avances tecnológicos acontecidos en las tres últimas décadas, en todos los ámbitos, también han modificado el panorama del cribado prenatal. La introducción de marcadores, séricos y ecográficos, que combinados dan lugar a un amplio abanico de modelos de cribado constituyen un nuevo marco de referencia. Modelos teóricos y multitud de estudios que se adaptan con mayor o menor facilidad a la práctica clínica. En el Sistema Nacional de Salud del Estado español, no existe un sistema de cribado único e uniformizado para todo el territorio, una cuestión que tiene mucho que ver con el sistema competencial en materia de salud derivado de las características propias del estado autonómico. En el marco del desarrollo de un Plan de Calidad en el mencionado sistema de salud, fomentado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, surge la necesidad de profundizar en el conocimiento de la situación actual del cribado prenatal de las cromosomopatías fetales en el Estado español y de concretar aquellas barreras a la implementación de las diferentes estrategias de cribado que coexiste en el territorio de refe-

rencia. Dentro de un proyecto de ámbito nacional, la Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña, tratará mediante este documento de dar respuesta a este último objetivo. Justamente con la intención de ofrecer esa respuesta a las cuestiones suscitadas, se ha elegido como técnica el *Focus Group* o Grupo de discusión. A lo largo de las siguientes páginas reconstruiremos el discurso agregado y consensuado de un grupo de expertos especialistas en cribado de cromosomopatías seleccionado en virtud de los siguientes criterios: ser expertos en la materia en las diversas especialidades que intervienen en el cribado prenatal de cromosomopatías fetales, su pertenencia a las sociedades científicas y médicas relevantes en la materia y la representación geográfica de diversas comunidades autónomas españolas. MÉTODO: A partir de la reunión (una), celebrada a lo largo de casi dos horas y media, en términos de resultados, el grupo de expertos manifiesta un discurso dominante en el transcurso de la reunión que solo es abandonado para ofrecer pequeñas variantes fundamentadas o vinculadas con la especialidad de cada uno de los miembros del grupo. En la construcción del discurso parten de la descripción de la práctica clínica para acercarse a las barreras a la implementación que tratan de una manera genérica. RESULTADOS: En primer lugar muestran su consenso en destacar la distancia que existe entre lo ideal o teórico y la práctica clínica. No todos los modelos poseen la misma capacidad de adaptación al día a día de los hospitales y centros. Así pues mientras consideran idóneo en un sentido abstracto el modelo de cribado integrado este no parece ser el modelo más adecuado desde una óptica de prácticas más razonables para la implementación. En consecuencia con lo explicado, los expertos más que proponer un modelo concreto de cribado consideran más oportuno elaborar una serie de recomendaciones, de mínimos, en materia de cribado que permitan la implementación de unos criterios de calidad necesarios y exigibles a cualquier modelo de cribado. Recurrentemente, una vez más mostrando acuerdo, los participantes expresan su deseo de generalización del cribado prenatal de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación, aunque en el plano teórico, es el cribado integrado el modelo considerado idóneo (combinación de marcadores séricos y ecográficos del primer y segundo trimestre.). El grupo identifica barreras desde muy diversas perspectivas: jurídico-administrativas, funcionales, emocionales y económicas. Si bien a lo largo de la reunión la atención se centró en mayor medida en las tres primeras, un componente económico subyace a todo el discurso, así como el llamamiento a la administración y poderes competentes para dar solución a los obstáculos planteados. CONCLUSIONES: La elaboración de una recomendación de mínimos y la coordinación de todas las partes implicadas en el proceso: agencias, sociedades científicas y especialistas, se estiman fundamentales para la implantación de un plan de calidad en materia de cribado en el territorio español.

Justificación

El presente documento pretende dar cuenta de las barreras de cribado presentes en el panorama del estado español entendiendo por cribado: "la aplicación sistemática de métodos que permiten seleccionar, de entre los individuos aparentemente sanos, aquellos con mayor riesgo de padecer anomalías o enfermedades". La gran variedad de modelos de cribado o *screening*, así como la multiplicidad de marcadores séricos y ecográficos que los integran en la actualidad, son sometidos a debate por las sociedades médicas y científicas nacionales e internacionales en un plano teórico a la vez que nos encontramos ante un panorama igualmente de diversidad en su nivel de adaptación e implementación a la práctica clínica.

En el Sistema Nacional de Salud (SNS) del estado español, como es lógico sobre la base de la distribución competencial en materia de Salud derivada del sistema de las autonomías, tampoco existe un protocolo común de actuación en materia de *screening*. De acuerdo al desarrollo del Plan de Calidad del Ministerio de Sanidad y Consumo se cuestiona ahora la necesidad de establecer un programa de actuación común en la materia de referencia para todo el territorio. Para ello, es necesario como paso previo identificar aquellas dificultades de implementación de las diversas estrategias de cribado prenatal de cromosomopatías fetales.

Introducción

La evolución tecnológica presente en todas las áreas de conocimiento en las últimas décadas, también ha marcado una revolución en el diagnóstico y las estrategias de cribado prenatal de anomalías cromosómicas. Así pues, desde los años 80, al igual que en otros países europeos, comienzan a introducirse en España nuevos criterios para el establecimiento del nivel de riesgo de padecer algún tipo de anomalía o enfermedad en este ámbito. Se introducen junto a la edad materna nuevos marcadores principalmente bioquímicos y posteriormente ecográficos que en diversas combinaciones y momentos dan lugar a diferentes estrategias. En la actualidad diversos modelos o estrategias de cribado coexisten en el ámbito estatal e internacional con diferentes resultados en relación con la *sensibilidad y especificidad*. Tomando en consideración los modelos más ampliamente aceptados por la comunidad científica se plantean los siguientes objetivos.

Objetivos

El presente estudio centra su enfoque en la identificación, a través de un discurso global de carácter consensual y coherente entre los expertos, de las principales barreras a la implementación de los diversos modelos de cribado prenatal de cromosomopatías fetales en el sistema nacional de salud. Ante la

ausencia de un marco general de actuación en el SNS del Estado español y la carencia de un protocolo de actuación en materia de *screening*, el análisis debe profundizar en los obstáculos para la implantación de los modelos más extendidos, así como las acciones necesarias para la superación de dichas trabas, administrativas, funcionales, económicas o emocionales a la hora de establecer el nivel de riesgo de la población gestante de referencia de padecer alteraciones cromosómicas fetales, centrando el análisis principalmente en las dos primeras.

Metodología

Realización de un grupo focal de expertos reclutados por el procedimiento denominado "en red", con criterios de representatividad por analogía integrando perspectivas en tres ejes:

- Especialidad científico/profesional,
- Procedencia de distintas comunidades autónomas,
- Vinculación a diferentes sociedades médicas.

Desde el punto de vista del primero de estos ejes, los ocho participantes se distribuyeron de la manera siguiente:

- Cuatro citogenetistas con formación en biología,
- Una bioquímica,
- Tres ginecólogos con experiencia contrastada como ecografistas.

La condición de "experto" se ha verificado por reconocimiento espontáneo en el proceso de activación de la red y mediante cómputo de referencias en repertorios bibliográficos (Se consultaron las bases de datos Science Citation Index y Social Science Citation Index del portal ISI Web of Knowledge para identificar autores con publicaciones entre el 2000-2007 aplicando la siguiente estrategia de palabras en el título: TI=(antenatal OR prenatal OR down OR intrauterin*) AND TI=(diagnos* OR detect* OR screen*)).

De acuerdo con la técnica elegida la producción grupal se generó en una reunión de unas dos horas y media de duración con control en clave semidirectiva de un moderador, administrando un guion (ver anexo nº 2) de utilización subsidiaria a la demanda espontánea del grupo. El moderador fue un profesional con experiencia contrastada en la aplicación de esta técnica para investigaciones de carácter socio-sanitario. La colaboración de los participantes expertos, corriendo los gastos generados por su asistencia por cuenta de la organización, fue objeto de una retribución simbólica como muestra de agradecimiento, mediante un obsequio sin valor utilitario, resultando, pues, no retribuida económicamente.

La reunión fue registrada en soporte magnético sonoro y audiovisual. A partir de la transcripción mecanográfica de la producción y de la consideración complementaria de expresiones no verbales a partir del visionado de la filmación, se procedió a un análisis de carácter cualitativo tendente a la reconstrucción del discurso del grupo y a la eventual identificación de sus principales variantes. Por ello, se procedió por agregación primero y por contraste después de las distintas aportaciones valorándolas en sí y en virtud de los elementos de caracterización (los utilizados como criterios de selección) de los participantes. Para la imputación de relevancia de las distintas aportaciones se observó su posición en tres ejes de polaridad:

- Consenso/disenso,
- Emisión espontánea o reactiva,
- Formulación explícita o implícita.

Resultados

El pasado mes de junio se reúnen en Madrid, con el fin de identificar y profundizar en las *barreras a la implementación de las diversas estrategias de cribado prenatal de cromosomopatías fetales en el sistema nacional de salud del Estado español*, un grupo de expertos en la materia seleccionados sobre la base de los criterios mencionados: especialidad, pertenencia a sociedades médicas o científicas, y representación geográfica. Tomando como base un guion que pretendía cubrir aquellos puntos a priori relevantes de ser discutidos (ver **Anexo 2**), por un periodo de dos horas y media, médicos ginecólogos, ecografistas, bioquímicos y citogenetistas contribuyeron a este análisis creando un discurso agregado y consensuado que se resume en las siguientes páginas.

Dado el nivel de experiencia y conocimiento en la materia de los participantes la reunión se celebra con absoluta normalidad sin dificultades para centrar la cuestión concreta del cribado de la que hablan con generosidad, si bien la cuestión de las barreras es tratada de una manera más genérica. La intervención del moderador como guía del grupo a través de un guion que plantea las líneas de discusión es muy reducida, dada la escasa separación entre las hipótesis esperables y el desarrollo en contenidos temáticos de la reunión del grupo.

La primera cuestión abordada plantea la necesidad y viabilidad de llegar a definir un modelo ideal de cribado en el ámbito de referencia. Dicha reflexión pone de manifiesto las dificultades y diferencias no solo entre diversos lugares del territorio sino también entre los propios centros y hospitales del SNS. Las intervenciones de los participantes confirman un perfil de los centros, laboratorios y gestantes diferentes en recursos, formación y

población que en opinión del grupo no respalda la elección de una única estrategia común. La determinación de un acuerdo de mínimos, siempre en un plano genérico, que defina aunque de manera muy sucinta unos criterios de calidad necesarios y exigibles a cualquier cribado es, explícita y consensuadamente, lo más adecuado en materia de cribado en opinión de los expertos.

> *Nº 9: "Por lo menos en...(*cita el nombre de una comunidad autónoma*), los protocolos y la experiencia que tenemos cuando se ha hecho una encuesta en España con respecto al screening era horroroso: porque no había criterios de unidad, no había criterios de población, cada uno utilizaba lo que quería, la interpretación era diferente."*
>
> *Nº 4: "Hay que hablar de cribado de cromosomopatías. Y lo que tendremos que llegar es a la conclusión de cuál es el cribado ideal independientemente de que cada comunidad..., pues tenga limitado, pues haga solo la ecografía, porque no puede hacer el bioquímico. Porque nosotros tenemos que llegar a la conclusión aquí de decir cual es el cribado ideal que debe instaurarse."*
>
> *Nº 7: "No, pero más que la obligación yo creo es la ordenación de estos criterios de cribado, básicamente además porque ahora también..., es un poco también desordenado."*
>
> *Nº 3: "Creo que a nivel de Sistema Nacional de Salud no se debe ofrecer un único cribado, si no que se debe ofrecer una gama de cribados que cumplan unos requisitos. Es decir, no creo que un sistema nacional de salud deba optar por un método de cribado, si no por un grupo, unos cuantos métodos de cribado que consideren que cumplen unos requerimientos."*
>
> *Nº 8: "Es que además las diferencias que va a haber entre diferentes regiones en cuanto a, pues eso, técnicas disponibles, infraestructuras; son brutales. Con lo cual no es muy viable a obligar a hacerlo de una única manera."*
>
> *Nº 9: "Estoy de acuerdo con lo que ha dicho todo el mundo, me parece que, una de las primeras cosas que debería decir es que hay que crear o asentar unos criterios de calidad. El screening que se haga, ¡fenomenal!, pero que tenga un criterio de calidad."*

Teoría *vs* praxis

En todo momento guía el discurso el planteamiento de unos objetivos no teóricos si no reales, recomendaciones más efectivas con capacidad de adaptación a las prácticas clínicas superando toda una serie de barreras y limitaciones de las que daremos cuenta a lo largo del documento. Aunque en

muchas ocasiones queda patente la atención prestada y el conocimiento de una extensa bibliografía sobre cribado prenatal entre los expertos, muestran a la vez una separación claramente intencionada entre los modelos teóricos y sus resultados y la práctica diaria del *screening* en los centros y hospitales del sistema de salud pública. Si bien desde un punto de vista teórico el sistema integrado de cribado, que combina marcadores séricos y ecográficos del primer y segundo trimestre, es en opinión del grupo el mejor modelo, este no parece ser el más adecuado en la práctica clínica, contrastando de nuevo ambos planos.

> *Nº 9: "...en mi experiencia, la frase esa, "lo bueno es enemigo de lo mejor", siempre es muy útil cuando se va a poner en marcha cualquier cosa de este tipo. Lo mejor, todos sabemos lo que es. Ahora, ¿eso es lo bueno en nuestros medios?. Porque evidentemente vamos a hacer un screening nacional, queremos hacer unas ideas que puedan ser aplicables en cada una de las comunidades."*

> *Nº 4: "O sea, normalmente..., siempre los porcentajes que salen en la bibliografía no son... Siempre hay un porcentaje de falsos positivos muchísimo mayor y en realidad no va a pasar nada y se están haciendo al final un montón de pruebas para desangustiar a esas pacientes que, paradójicamente... está angustiada durante un tiempo mayor porque le ha salido, positivo en el screening."*

Limitaciones de carácter emocional desaconsejan el sistema integrado, que combinando marcadores séricos y ecográficos demora los resultados hasta el segundo trimestre. Una situación que puede generar un nivel de angustia y ansiedad contraproducente en la gestante. Una barrera ético-moral, en lógica, especialmente destacada por ginecólogos y ecografistas quienes mantienen un contacto directo con las pacientes. Esta barrera, por tanto, no constituye como tal un aspecto relevante explícitamente consensuado por el conjunto del grupo.

> *Nº 5: "Claro, entonces yo... lo que también tenemos que valorar, no sólo los costes de la analítica y de los centros que tengamos que formar, sino los costes emotivos."*

> *Nº 5: "Tú no puedes, me parece muy cruel, tú no puedes tener a una..., me parece muy cruel, cuatro, dos semanas hasta que haces la amniocentesis y luego tienes los resultados. ¿Cuántas semanas sumas?"*

> *Nº 9: "No solamente si es útil, si no que ... yo creo que tú tienes que ir buscando la ética en tu profesión. Yo creo que a una paciente tú tienes que ofrecerle siempre lo mejor, porque una paciente te puede decir: oiga usted, vamos a ver, usted hágame el screening en el primer trimestre."*

Por otro lado, el análisis de resultados de los diversos modelos teóricos manejados a lo largo de la reunión (ver anexo nº 1) en base a los conceptos de sensibilidad y especificidad, son objeto de reflexión entre los especialistas, destacando dos observaciones a tener en cuenta: en primer lugar, la población gestante susceptible de cribado presenta un incremento de la edad materna en los últimos años, siendo además diferente la edad gestacional entre diferentes puntos geográficos. Matizaciones que relativizan los resultados de referencia de los diversos estudios. Por otro lado señalan la inviabilidad de determinados planteamientos teóricos de cribado ante la ausencia de medios para medir en la práctica determinados marcadores séricos. Refiriéndose en este punto explícitamente a la imposibilidad de realizar el cuádruple *screening* en ausencia de *kits* para la obtención de resultados para la inhibina-A.

> *Nº 2: "A ver, el triple screening, siempre se habla de triple screening. Yo pienso que la mayoría de los centros estamos haciendo alfafeto y coriónica."*
>
> *Nº 2: "Sí, sí. La triple es el estriol, que hay gente..., yo no lo he utilizado nunca. Yo no sé en España cuanta gente lo utiliza en realidad. Por esto a mi me preocupan estas normativas."*
>
> *Nº 9: "Yo creo que no la utiliza casi nadie." (*en referencia al estriol y la triple prueba*)*
>
> *Nº 2: "Pero la inhibina-a es una técnica que hasta el momento que yo sepa el kit que hay para hacerla es un kit manual carísimo muy difícil de analizar y con unos resultados de la técnica malísimos."*
>
> *Nº 5: "Se habla de estos dos parámetros y no se usan. Nosotros no las usamos."*
>
> *Nº 2: "Lo utiliza muy poca gente. Entonces, siempre que salen unas normas o unas, salen estos dos parámetros y no se usan."*

Tendencia de futuro: sistema combinado del primer trimestre

El sistema combinado del primer trimestre, una estrategia de cribado que combina marcadores séricos (β-hCG+ PAPP-A) y ecográficos (pliegue nucal fetal, TN), es recurrentemente a lo largo de la discusión el modelo que los especialistas consideran más apropiado para su adaptación a la práctica clínica. Si bien como detallaremos presenta múltiples limitaciones a su implantación, al igual que los demás sistemas de cribado, existe consenso en considerar de cara al futuro una tendencia a su generalización en el SNS del Estado español, aunque sobre la base de sus limitaciones coexistirá con otros modelos de cribado en el segundo trimestre.

Nº 2: "A ver, yo pienso que tendríamos que definir el del primer trimestre y uno para el segundo trimestre."

Nº 5: "En todas las comunidades, todas las gestantes no van al obstetra a las doce semanas."

Nº 4: "Bueno, claro, bien. Aquí, hay muchos sitios en que la señora llega en la semana quince, y a esa señora hay que darle la oportunidad del segundo trimestre."

Nº 3: "Quizá estaremos todos de acuerdo en que es ideal iniciar el cribado en el primero si llega a tiempo, es decir, que el segundo lo reservamos a los que no llegan a tiempo del primero."

La reducción de la tasa de falsos positivos (TFP) y la premura de los resultados frente al *screening* del segundo trimestre son los argumentos principales esgrimidos por el grupo a favor de dicho sistema, mientras las dificultades para la captación temprana de la gestante al proceso supone su principal obstáculo de implantación. La supervivencia residual de la estrategia del segundo trimestre estaría justificada precisamente para aquellas gestantes que por diversas circunstantcias no accedan a tiempo al SNS.

Nº 2: "Después a la larga como el primero en principio es más complejo pero tiene muchos mejores resultados, porque tiene muchos menos falsos positivos, básicamente, y además tiene una tasa de detección mucho mayor..."

*Nº 1: "En el primer screening (*ecográfic*o), la sensibilidad, sólo con la ecografía y la edad, es del 75% y si es combinado es del 85% al 90% (*combinado*)."*

El *screening* del segundo trimestre, es destacado en el transcurso de la reunión por una mayor facilidad de implementación y un bagaje histórico que por el momento no avala al primero. Así pues la mayoría de centros donde se llevan a cabo estrategias de cribado, establecen el nivel de riesgo sobre la base de la doble prueba, es decir, utilizando los marcadores AFP y hCG en suero materno, mientras la triple prueba (doble prueba + uE3) es escasamente utilizada en opinión de los expertos.

Identificación de barreras

En opinión de los expertos, las barreras o dificultades a salvar en la implantación de un screening de cromosomopatías son múltiples y variadas: aspectos administrativos, funcionales, económicos, y ético-morales relativizan la eficacia de los mismos.

Entrando en el terreno de las dificultades funcionales, a pesar de no existir unanimidad entre los participantes, algunos de los miembros del

grupo consideran necesaria la posibilidad de ofrecer a la gestante una determinada prueba diagnóstica para poder implantar el cribado del primer trimestre. La celeridad en el resultado de la prueba combinada del primer trimestre, en opinión de algunos participantes no parece beneficiosa sin la posibilidad de ofrecer a la gestante la biopsia corial como prueba diagnóstica, en caso de determinarse un índice de riesgo elevado como resultado del cribado. En ausencia del análisis de vellosidades coriónicas, la ventaja temporal ofrecida por este modelo se vería difuminada por la espera hasta la semana 14 ó 15 en que se pueda realizar una amniocentesis. Un punto en el cual se aprecia cierto disenso entre los participantes poniendo de manifiesto una falta de acuerdo sobre el calendario de realización de pruebas que exigen una técnica invasiva para la obtención de muestras, así como cierto desconocimiento del momento idóneo para realizar la extracción para la obtención de determinados marcadores séricos de aquellos miembros no especialistas en bioquímica.

> *Nº 5: "Cuáles son las ventajas de hacer un cribado y cuáles son las desventajas. Y si efectivamente al hacer ese cribado ¿la segunda parte está preparada para acoger a todas las personas que han salido, por ejemplo, positivas de ese cribado?"*
>
> *Nº 4: "La pregunta que se plantea es: ¿si no se puede hacer biopsia corial se puede hacer cribaje en el primer trimestre?. Ese es el problema que se plantea y que tenemos que dar respuesta. Mi respuesta es del integrado del primero más el del segundo."*
>
> *Nº 4: "Entonces habrá que tener una flexibilidad, un abanico de posibilidades que todas vayan enfocadas a lo mismo, al diagnóstico."*
>
> Nº 3: *"...si no hay diagnóstico en el primero se tiene que recurrir a una amniocentesis. El combinado del primero creo, desde mi punto de vista, que no se tendría que ofrecer se debería ofrecer un integrado, en este caso."*

En otro orden de cosas, el sistema combinado del primer trimestre es cuestionado por algún miembro del grupo en atención al abanico de anomalías cromosómicas que detecta. Pues si bien está testado para establecer el nivel de riesgo de padecer SD, parece no igualar la detección de cromosomopatías de los modelos de segundo trimestre, planteándose la necesidad de realizar pruebas complementarias en el segundo trimestre.

Como esbozó al comienzo de este documento, en la actualidad el SNS cuenta con una multiplicidad de laboratorios públicos y privados con una capacidad tecnológica y una dotación de recursos humanos con formación muy desigual que dificultan la uniformización de los resultados del cribado.

La ausencia de control externo e interno es otra de las características del panorama de cribado en el territorio estatal que debe ser superado. Una

barrera funcional que no solo afecta a los laboratorios de bioquímica sino también a los aparatos ecográficos y los laboratorios de citogenética. Una cuestión que imposibilita una correcta implantación del control de calidad en el proceso de cribado. La utilización de diferentes tipos de prueba, técnicas y normalidades por parte de los laboratorios, la multiplicidad de programas informáticos que traducen los resultados de los distintos marcadores en índice de riesgo, así como la ausencia de unanimidad en torno a la longitud cráneo-caudal (CRL) y tablas de referencia par la interpretación de las ecografías, son en opinión de los miembros de los participantes importantes obstáculos independientemente del tipo de cribado elegido.

> *Nº 9: "Lo que hay en España es una gran diferencia entre ciertos laboratorios muy bien preparados y otros laboratorios muy mal preparados, y no hay término medio."*
>
> *Nº 8: "Incluso hay un problema..., a ver..., aquí dado la estructura general aquí, de que hay también a veces..., va a haber mucho laboratorio y mucho hospital diferente y mucha clínica diferente..., esto va a ser un problema serio, porque es eso, para que haya un screening bien hecho tiene que haber una adaptación uniforme, cosa que la experiencia dicta de que si hay mucha, mucha gente implicada va a ser muy difícil."*
>
> *Nº 2: "El segundo trimestre como es muy fácil determinar el alfafeto mucha gente se ha atrevido y ha trabajado con normalidades o cedidas, o leídas, o copiadas, o lo que sea. Y esto ha generado, realmente, mucha angustia. Porque entonces yo pienso que sí..., que hay que establecer tanto para el primero como para el segundo unas normas que tienen que cumplir aquí los laboratorios que quieran realizar estas determinaciones."*
>
> *Nº 9: "El problema que estamos viendo nosotros es el tema bioquímico. El bioquímico por lo siguiente: tú haces el programa en un hospital solo y tienes una sensibilidad y unos falsos positivos absolutamente diferentes a por ejemplo la población privada, por ejemplo ...(*cita una ciudad*)."*

La reducción del número de laboratorios, creando una red limitada de centros de referencia, es de forma consensuada por el grupo una de las medidas a tomar de cara a la consecución de un sistema de calidad en la materia. La adaptación a las nuevas tecnologías y la inversión que ello supone difícilmente puede ser asumido por el elevado número de laboratorios existente, del mismo modo que un pequeño laboratorio no podrá obtener normalidades propias necesarias para garantizar la calidad de los resultados ofrecidos.

> *Nº 2: "Yo pienso que para que funcione tienen que ser centros de referencia."*

Nº 5: "No puede ser cualquiera. No puede ser cualquier y ahí tiene que haber un centro, sería la única forma. Sólo centros de referencia."

Nº 8: "Pero tal como está la estructura en este país es difícil, porque hay todo un componente privado que este, a escala estatal se podrá decir sobre esto, pero esto va a ser difícil."

La formación es otro de los aspectos destacados desde una perspectiva funcional de las limitaciones del cribado. La capacitación del personal y experiencia adecuada en el manejo del aparataje es de nuevo una barrera común a las distintas especialidades implicadas en el proceso de *screening*. La precisión del ecógrafo o de la técnica empleada para la obtención de marcadores exige paralelamente una formación adecuada de personal especializado que hoy por hoy no está garantizada.

Nº 1: "Pero discrepo en cuanto a los ginecólogos y las ecografías, yo creo que la translucencia nucal tampoco es que está bien, no están bien preparados." ... "Lo sé porque por ejemplo allí en nuestra región la hacen los ginecólogos que no están bien especializados y las medidas no se están haciendo bien."

Nº 9: "Veo más fácil el homologar un poco la preparación de la ecografía con ciertos ecografistas que homologar que muchos laboratorios hagan esto."

En consonancia con el deseo inicialmente manifiesto por el grupo de alcanzar unos mínimos necesarios para el desarrollo de estrategias de cribado de calidad, si bien insisten en el tema de la formación y la renovación tecnológica, el grupo se muestra nuevamente de acuerdo en no determinar un modelo único de recogida de muestras. La libertad para el momento de la recogida y la presentación de resultados siempre que cumplan unos criterios de calidad mínimos que garanticen un buen tratamiento de la muestra y tengan en cuenta las cuestiones éticas en relación con la espera de resultados de las gestantes. En atención a las particularidades de cada centro o comunidad podrían entonces optar por un sistema secuencial, de determinación única o presentación de los resultados en un mismo día.

No menos importantes en la evolución del cribado de cromosomopatías del citado SNS son las barreras jurídico-administrativas.

En el plano jurídico, la relación con la magistratura ante una cuestión de salud pública y la garantía de una serie de derechos subjetivos de los pacientes es también destacada como una dificultad añadida. Pues si bien la edad materna en opinión de los expertos por sí sola, como demuestran los estudios, no es discriminatoria para obtener un nivel de riesgo, el sistema jurídico no ha evolucionado paralelamente en este sentido. Así pues, los ginecólogos muestran su descontento ante un dictamen de la magistratura

que puede obligar a los médicos a realizar la amniocentesis a gestantes que superen la edad arbitrariamente establecida a pesar de obtener un índice de riesgo bajo tras el proceso de cribado. Planteándose, en este punto, qué sentido tiene entonces realizar un modelo de *screening*.

> *Nº 9: "Si hoy en día estamos tratando de eliminar la edad, tendremos que eliminarla de una forma cívica, científica y legal. Que ese es el otro tema."*
>
> Nº 5: *"Pero si la OMS dice que a partir de los 35 tienes que hacer la amniocentesis."*
>
> *Nº 4: "Una cosa es que sea abolida la edad como criterio diagnóstico y otra cosa es que la paciente de 40 años que solicita que se le realice la amniocentesis a ver quien es el que no se la hace. Es decir, la SEGO puede recomendar en un protocolo que la edad no vaya a intervenir para nada, pero tiene que llegar a un acuerdo con la magistratura para decir que a la señora que tiene un screening del primer trimestre de riesgo bajo, bajo ningún concepto se le hace la amniocentesis."*
>
> *Nº 4: "Pero va a ser muy difícil si no hay acuerdo con la magistratura."*
>
> *Nº 4: "En estos momentos, según están y según los protocolos hay que ofrecer la prueba, no hacerla, hay que ofrecerla a partir de la edad que el protocolo marca. O como hacen los catalanes a partir de los 38 años que tienen consensuado en la magistratura."*

Los participantes del grupo destacan el papel de los administradores como decisores de los centros de salud y hospitalarios que, alejados de la práctica clínica diaria, parecen obviar algunas de las barreras citadas a favor de una óptica puramente economicista del problema.

> *Nº 4: "Y después la captación del paciente, la captación la tiene que hacer la administración."*
>
> *Nº 4: "Y para la administración la barrera más importante es la económica, si tú mañana le dices que quieres poner en los hospitales el screening del primer trimestre y mantener el del segundo, pues te dirá : ¿y cuanto cuesta?"*
>
> *Nº 3: "El caso es que pasará por un proceso intermedio de formación y tal... que habrá que invertir."*
>
> *Nº 2: "Y además el screening del primer trimestre desde el punto de vista administrativo es mucho más complejo que el segundo, y esto requiere más personal, para controlar, porque requieres sueros y ecografías, ecografías y sueros."*

Nº 9: "Hay un tema también económico, lo que tú venías a decir de que es mucho más complejo para la administración y no hablemos si lo queremos hacer realmente bien."

Si bien no es el cometido de nuestro análisis profundizar en los aspectos económicos del cribado de cromosomopatías, esta cuestión subyace en todo momento en la discusión.

Nº 9: "Vamos a tratar de ciencia, porque como toquemos el tema del dinero ya es muy subjetivo."

Nº 4: "En la administración hay una economía del pobre, se trabaja día a día, entonces si después le cuesta le preocupará, entre otras cosas porque dentro de 4 años él no va a estar. Al director que le digas tú: no es que dentro de cuatro años se va a ahorrar usted dinero."

El grupo una vez más coincide en la relevancia de una fuerte inversión inicial por parte de la administración para el buen funcionamiento de unos protocolos comunes de actuación con ciertas garantías de calidad, si bien consideran que con el tiempo esta proporcionará a la larga un mayor ahorro.

Ante las dificultades que se han ido planteando a la implantación de los sistemas de cribado el grupo de expertos considera en última instancia claves de cara al futuro, la coordinación y el diálogo de todos los actores implicados en el proceso. De tal modo que ante un problema común, agencias de Evaluación, administraciones en general y sociedades científicas trabajen conjuntamente, en la misma dirección, para aportar soluciones conjuntamente.

En este sentido, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) -quien en estos momentos tiene un grupo de trabajo para el desarrollo de unas recomendaciones sobre cribado de cromosomopatías- ya trabaja en esta línea junto a la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal (AEDP).

Nº 1: "Y coordinación entre los especialistas, lo que le estaba comentando, no puede ser que los técnicos vayan por un lado y los laboratorios por otro sitio. Falta de coordinación."

Nº 5: "Sí, sí, falta de coordinación."

Nº 1: "Yo creo que ya en todo esto... ya se ha hecho algo, y desde la SEGO existe una propuesta de screening combinado que me parece que es una base que está bastante bien."

Nº 9: "...La SEGO, las sociedades científicas, están haciendo recomendaciones. Por primera vez en España tenemos una sociedad científica que está haciendo recomendaciones y está estableciendo protocolos. Y la SEGO en este momento, en un documento, está recomendando pasar del screening del segundo trimestre al combinado."

Nº 9: "Ahora, la SEGO muy bien dice, recomienda, no ordena. Por qué no ordena, porque es consciente perfectamente que cada centro, cada comunidad no va a poder hacerlo. Porque no tiene ecografistas destacados en esto, el laboratorio no está con un control de calidad. En fin..., lo que pasa..., recomienda."

Nº 9: "...antes se me olvidó decir que dentro del este grupo de trabajo de la SEGO, queremos que la AEDP, asociación española de diagnóstico prenatal, representada aquí por Alberto como presidente, también participe en el consenso ese."

Conclusiones

- Ni las sociedades médicas y científicas, ni las especialidades, ni las comunidades autónomas marcan discrepancia en su argumentación, por el contrario el grupo manifiesta un discurso de carácter consensual.
- En la práctica los expertos abogan por una generalización del cribado combinado del primer trimestre, aunque atendiendo a las dificultades de implementación son conscientes de la necesidad del cribado del primer trimestre para recoger aquellos casos en que por circunstancias no es posible realizar el primero.
- Dada la dinámica del sistema nacional de salud y de los propios centros, se considera oportuno el establecimiento no de modelos concretos de cribado sino de una serie de referencias protocolarias de base.
- Desde el punto de vista de la implementación, se concluye la necesidad de uniformizar las diferentes medidas de los aparatos, técnicas y medidas utilizados en el proceso de cribado. En alusión tanto a los utilizados en el proceso bioquímico ecográfico o citogenético. En la misma clave, es necesaria la formación del personal que interviene en el proceso especialmente destacada en el caso de las ecografías especializadas (tercer y cuarto nivel).
- Las barreras a la implementación son fundamentalmente de carácter político-administrativo, explícitamente el grupo se manifiesta ante un cambio de actitud, de voluntad por parte de las administraciones.

Recomendaciones

- Recomendamos en primer lugar establecer unos mínimos comunes de actuación en materia de cribado de cromosomopatías que ga-

ranticen la calidad de dicho proceso en el SNS del Estado español de acuerdo a sus particularidades principalmente derivadas de la descentralización competencial en materia de salud del sistema de las autonomías.

- Uno de los pasos a tener en cuenta para la consecución de estos mínimos es la uniformización de resultados, para ello sería recomendable la acreditación de los laboratorios para el cribado. Es necesaria, por tanto, la interacción de las administraciones competentes, estatal y autonómica.
- Dado el carácter consensual manifestado en la construcción del discurso de los expertos y el trabajo ya existente de colaboración entre sociedades científicas como la SEGO y la AEDP, creemos necesaria finalmente la intervención de la Administración para la consecución de esos mínimos mediante la composición de un grupo de trabajo coordinado en el que intervengan los diversos actores implicados y en el tono de acuerdo del que hablamos se establezcan las recomendaciones básicas en materia de cribado.

Anexos

Anexo 1. Principales modelos de cribado prenatal de cromosomopatías fetales

Denominación	Semana gestacional de aplicación		Marcadores (bioquímicos y ecográficos)
	1ºtrimestre	2ºtrimestre	
Doble Prueba		Semana 14-20	AFP(alfafeto-proteína)+hCG (gonadotrofina coriónica humana)
Triple Prueba		Semana 14-20	AFP+uE3 (estriol no conjugado)+hCG
Cuádruple Prueba		Semana 14-20	AFP+uE3+hCG+ Inhibina-A
Prueba Combinada	Semana 10-13		Medida de TN (translucencia nucal)+ β-hCG (fracción beta de gonadotropina coriónica humana)+PAPP-A (proteína plasmática A asociada al embarazo)
Prueba Integrada	Semana 10-13	Semana 14-20	Medida de TN (translucencia nucal) + PAPP-A + prueba cuádruple.
Prueba Integrada Sérica	Semana 10-13	Semana 14-20	Prueba integrada sin medida de la TN

Anexo 2. Guión

I. Presentación del estudio

La Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas (AATRM) de Cataluña participa con otras agencias y unidades de evaluación autonómicas en un proyecto promovido por el Plan de Tecnologías Médicas y financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo. En un sentido genérico dicho proyecto trata de profundizar en el conocimiento de la situación actual del *screening* prenatal en el Estado español, donde como ustedes saben no existe una estrategia de cribado de cromosomopatías fetales común a las distintas autonomías, así como indagar en las propuestas para una mejor práctica clínica en la materia.

Dentro de este marco, la AATRM, para la consecución del objetivo específico del cual se responsabiliza "la identificación de barreras a la implementación de estrategias de cribado prenatal de cromosomopatías fetales en el Sistema Nacional de Salud", ha encargado a Obradoiro de Socioloxía, la conformación de un grupo de discusión, para el cual hemos solicitado su colaboración y de antemano les doy las gracias, en el que en calidad de expertos de diversas áreas específicas que intervienen en el *screening* prenatal.....EXPLICAR TÉCNICA.....

II. Introducción de temas que contribuyan a enfocar el objeto de estudio

Como ustedes saben, a lo largo de las tres últimas décadas han surgido progresos relevantes en materia de diagnóstico prenatal y, en correspondencia, en el cribado de cromosomopatías fetales, entendiendo por cribado la *"aplicación sistemática de métodos que permiten seleccionar, de entre los individuos aparentemente sanos, aquellos con mayor riesgo de padecer anomalías o enfermedades."*

Como es lógico, y aunque no solo en el ámbito médico, la incorporación de nuevas tecnologías y procesos en la práctica clínica conlleva la controversia de distintos aspectos, mayores si cabe en esta ocasión al considerar su aplicación en el Sistema Nacional de Salud.

Por ello, si les parece oportuno, me gustaría poder iniciar esta reunión reflexionando sobre la incorporación de una estrategia de cribado y la necesidad o no de consensuar un sistema común de cribado a nivel estatal.

1. Necesidad de establecer acciones preventivas frente a las cromosomopatías fetales en un sistema de salud pública concretamente en el sistema nacional de salud español.

- Problema de salud que representa el Síndrome de Down (SD) y otras aneuploidías fetales: (ausencia de tratamiento curativo, discapacidad, física, psíquica y social)

- Diagnóstico prenatal como (Prevención Secundaria): detección precoz de anomalías cromosómicas que permite ofrecer información y alternativas a los padres ante un defecto congénito que afecta a la supervivencia del feto o calidad de vida del niño/a.
- Repercusiones físicas y emocionales para la gestante.
- Implicaciones económicas.

2. Situación actual del *screening* prenatal: (situación estatal y situación europea)

- Como esbozamos al comienzo de la reunión, en el territorio del Estado español, **no existe un protocolo de actuación** uniforme para el cribado de cromosomopatías fetales en el **SNS**, una cuestión no solo derivada de la descentralización competencial en materia de salud ya que dentro de las propias autonomías no existe unidad de actuación en esta materia entre los diversos centros de una misma comunidad autónoma (CITAR ESTUDIO ***OSTEBA***: Organismo Vasco para la evaluación de las tecnologías sanitarias, "*Agencia Vasca*").
- **Variedad de estrategias** y marcadores también a **escala europea**. El modelo de cribado varía de un país a otro o simplemente no existen estrategias de cribado bioquímico y ecográfico. Se realizan pruebas en el primer trimestre o combinadas del primer y segundo trimestre en Croacia, Dinamarca, Inglaterra y Gales y Suiza.
- En las diferentes estrategias o modelos de cribado, conviven ***criterios clínicos y epidemiológicos*** (en atención a la edad materna y antecedentes reproductivos y familiares) con otras estrategias de cribado centradas en ***marcadores bioquímicos y/o ecográficos***.
  - ¿Están ustedes de acuerdo con la necesidad de unificar estrategias en todo el territorio del Estado? ¿Por qué?
  - ¿Qué implicaciones y limitaciones en términos de efectividad supone para las gestantes la elección de una estrategia común?

3. Estrategias de cribado: evolución histórica y criterios

- Como comentábamos con anterioridad, el cribado de cromosomopatías fetales en cuanto método encaminado a ***seleccionar a aquellas gestantes con mayor riesgo*** de padecer anomalías cromosómicas ha alcanzado una gran difusión, si bien, existen una multiplicidad de estrategias encaminadas a determinar esa población de riesgo.

  Cálculo de riesgo con unos programas informáticos y se expresa múltiplos de la mediana MoM., con un umbral punto de corte que varía para cada una de las alternativas.

Si existe riesgo se ofrece una prueba diagnóstica (pruebas invasivas):

- *Biopsia de vellosidades coriónicas (diagnóstico en el primer trimestre)*
- *Amniocentesis (prueba diagnóstica del segundo trimestre)*

- Evolución histórica del cribado: CRITERIOS
  - Hasta los años 70: **edad** materna e **historia** (antecedentes familiares y personales).
  - Introducción de otro tipo de **marcadores en las últimas 3 décadas**: **bioquímicos** y **ecográficos** que de forma individual o combinados dan lugar a la multiplicidad de estrategias de cribado existentes en la actualidad. (los marcadores ecográficos y bioquímicos individualmente tienen escasa tasa de detección que se eleva enormemente en la combinación de varios marcadores que dan lugar a distintas combinaciones y estrategias)

4. Modelos de cribado más destacados

5. Barreras a la implementación de las distintas estrategias de cribado de cromosomopatías fetales:

- Cuál es el modelo más adecuado: Efectividad, Seguridad, Coste-efectividad.

  Determinación de la *efectividad* de las pruebas:

  - Tasa de detección (TD). Proporción de gestaciones afectadas que serán identificadas por una prueba o combinación de pruebas (corresponde al concepto de ***sensibilidad***: proporción de fetos con cromosomopatías con resultado positivo detectados tras la prueba de cribado).
  - Tasa de Falsos Positivos (TFP): proporción de gestantes con resultado positivo en el *screening*, pero que no estarían afectadas (concepto de ***especificidad***: fetos con resultado negativo tras la prueba, de bajo riesgo).

    ¿Qué umbrales considerarían ellos satisfactorios de TD y TFP para valorar positivamente una estrategia de cribado?

    ***Seguridad* de las pruebas de cribado,** medidas mediante el número de pérdidas fetales relacionadas con la realización de pruebas diagnósticas.

    El objetivo es alcanzar una mayor tasa de detección y una menor tasa de falsos positivos.

Implicaciones organizativas y económicas de una estrategia de cribado

Qué dificultades y ventajas surgen a la hora de la implementación de las diferentes estrategias de cribado:

Dificultades de origen normativo, administrativo

- Temporalidad, interrupción del embarazo antes de la semana 22 (regulación).
- Reducción del periodo de incertidumbre y aporte de información precoz.
- Los resultados del cariotipo tras las dos técnicas invasivas empleadas tardan 2 o 3 semanas .
- Biopsia de Vellosidades Coriónicas semanas 10-13.
- Amniocentesis semanas 14-17.

Dificultades de tipo funcional (recursos, formación, tiempo.)

El tiempo puede suponer una barrera, ya que en ocasiones la consulta médica de la gestante en semanas por encima de la 8-9 dificulta determinadas estrategias de cribado (ausencia de resultados en el primer trimestre)

Instrumentos informáticos contrastados y validados (variación de cálculo de riesgo entre laboratorios).

Laboratorio- marcadores bioquímicos

- Garantía de exactitud de precisión del laboratorio.
- Necesidad de inmediatez en el análisis, 72 horas.
- Controles internos – controles externos.
- Equipos y reactivos específicos.
- Actualización de las medianas propias del centro para cada marcador, técnica y población objetiva.
- Marcadores serológicos exigen la garantía de que las medidas sean exactas y no varíen entre laboratorios

Marcadores ecográficos

- Ventajas en gestaciones gemelares, donde el cribado bioquímico presenta dificultades.
- Ventaja: permite estandarizar y auditar los resultados de la medida.
- Desventajas: la fiabilidad depende de una buena formación de los ecografistas.

- Adopción de una técnica estándar que permita conseguir una uniformidad de resultados.
- Importancia del control de calidad en la translucencia nucal.

- **MARCADORES DEL PRIMER TRIMESTRE (semanas 10-13)**

SEROLÓGICOS

- Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG)
- Proteína Plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)

ECOGRÁFICOS

- Translucencia Nucal (TN). Acúmulo subcutáneo de líquido detrás del cuello fetal en el primer trimestre, (Marcador ecográfico mayor).
- Flujo del Ductus venoso
- Presencia/ausencia de hueso nasal

- **MARCADORES DEL SEGUNDO TRIMESTRE (semanas 14-20)**

SEROLÓGICOS

- Alfa-fetoproteína (AFP)
- Gonadotrofina Coriónica Humana (unidad beta o total) (hCG)
- Estriol no conjugado (uE3)
- Inhibina A

Glosario

- Tasa de detección (TD). Proporción de gestaciones afectadas que serán identificada por una prueba o combinación de pruebas (corresponde al concepto de ***sensibilidad***: proporción de fetos con cromosomopatías con resultado positivo detectados tras la prueba de cribado).
- Tasa de Falsos Positivos (TFP): proporción de gestantes con resultado positivo en el *screening*, pero que no estarían afectadas (concepto de ***especificidad***: fetos con resultado negativo tras la prueba, de bajo riesgo).

Abreviaciones

AATRM	Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Cataluña
AFP	Alfa-fetoproteína
CRLs	Longitud cráneo-caudal (siglas en inglés)
hCG	Gonadotropina coriónica humana
NHS	National Health System
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAPP-A	Proteína Plasmática A asociada al embarazo
SD	Síndrome de Down
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SNS	Sistema Nacional de Salud
TD	Tasa de detección
TFP	Tasa de falsos positivos
TN	Translucencia o Translucencia nucal
uE3	Estriol no conjugado
βhCG	Fracción beta de la gonadotropina coriónica humana
AEDP	Asociación Española de Diagnóstico Prenatal

Objetivo 5. Estudio cualitativo sobre las opiniones, percepciones y preferencias de las mujeres españolas en torno al cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes

Juan Francisco Gestoso, Ángela Luz García y Teresa Cerdá.
Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (Avalia-T).

Trabajo de campo: Obradoiro de Socioloxía S.L
(Santiago de Compostela).

Resumen

INTRODUCCIÓN: La implantación dentro del Sistema Nacional de Salud de un programa de cribado prenatal de cromosomopatías exige el conocimiento, lo más exhaustivo posible, de las percepciones, actitudes, pautas de comportamiento habituales y opiniones de la población a la que va dirigido. Hasta el momento, la mayoría de las investigaciones realizadas en el ámbito internacional sobre el tema se han realizado con métodos cuantitativos, con la utilización, generalmente, de cuestionarios de tipo estructurado. Para desvelar, cuáles son y de qué manera se conforman las opiniones, actitudes y preferencias de las personas la investigación cualitativa constituye, dadas sus características, el instrumento idóneo de investigación. OBJETIVO: Conocer las opiniones, percepciones y preferencias de las mujeres españolas en torno al cribado de cromosomopatías fetales. METODOLOGÍA: La población objeto de investigación son las mujeres residentes en España de 18 y más años en edad reproductiva. Se realizaron seis grupos focales, cinco de ellos integrados por mujeres sin antecedentes familiares de cromosomopatías y un grupo específico de mujeres con tales antecedentes. La investigación se llevó a cabo entre los meses de abril y junio de 2007. RESULTADOS: Se observa una aceptación prácticamente general de un programa de cribado prenatal para la detección de cromosomopatías. La estrategia preferida por las mujeres es la basada en la realización de pruebas en el primer y segundo

trimestre del embarazo. Las razones de tal elección se basan, principalmente, en el menor número de falsos positivos y, en consecuencia, el menor número de pérdidas fetales derivadas. No se observan diferencias importantes en las opiniones de las mujeres en función de la edad o nivel de estudios. Ante la importancia de estos aspectos las mujeres relativizan el menor tiempo disponible para la toma de decisiones. Un nivel de detección del 90%, es el que reúne un mayor consenso entre las mujeres en cuanto a su idoneidad. La mayoría de las mujeres aceptaría someterse a pruebas invasivas tras el cribado si el resultado de este lo aconsejase. Las mujeres con antecedentes familiares de Síndrome de Down prefieren recurrir directamente a pruebas que aporten un diagnóstico certero de la existencia o no de afectación en el feto. CONCLUSIONES: Las mujeres españolas se muestran de forma prácticamente unánime partidarias de la realización de un cribado prenatal de cromosomopatías fetales. Insisten en valorar la importancia de reducir el número de procedimientos invasivos innecesarios. La recomendación personalizada realizada por el facultativo es otro elemento destacable en la toma de decisiones por la embarazada.

Introducción

La implantación -dentro del Sistema Nacional de Salud- de un programa de cribado prenatal de cromosomopatías, exige la toma en consideración de múltiples factores, al margen de la propia idoneidad científico-médica. Entre ellos son destacables los aspectos organizativos (provisión y organización de recursos, materiales y humanos) y la aceptación por parte de la población a la que va dirigido.

El diagnóstico prenatal es, además, un área de máxima sensibilidad, pues de él depende -en ocasiones- la interrupción voluntaria de la gestación. En el tratamiento de estas cuestiones confluyen actitudes y posiciones muy diversas y que están influidas por distintos factores, como son la cultura de la sociedad en concreto, su desarrollo económico y científico, la práctica médica habitual, sus costumbres, la religión, la ética, etc.

El conocimiento, lo más exhaustivo posible, de las percepciones, actitudes, pautas de comportamiento habituales, opiniones y preferencias de la población a la cual va dirigido un programa de esta naturaleza, es un elemento fundamental para su adecuada organización y, en consecuencia, para el éxito del mismo.

Hasta el momento, la mayoría de las investigaciones realizadas a nivel internacional sobre las opiniones y/o actitudes de las mujeres ante el cribado del Síndrome de Down se han realizado con métodos cuantitativos, con la utilización, generalmente, de cuestionarios de tipo estructurado (1-4). Sin embargo, para desvelar, cuáles son y de qué manera se conforman las opi-

niones, actitudes y preferencias de las mujeres en torno al diagnóstico prenatal de anomalías fetales, la investigación cualitativa constituye, dadas sus características, el instrumento idóneo de investigación. Un estudio de naturaleza cualitativa se centra en la búsqueda de las explicaciones subyacentes, percepciones, sentimientos y opiniones de los sujetos (5). Investigando el lenguaje y el habla, la investigación cualitativa intenta llegar a la explicación de aquellos aspectos de la realidad que se han planteado como objeto de estudio (6).

Entre las técnicas cualitativas el denominado grupo focal ocupa un lugar destacado. La reunión de grupo es una técnica de investigación social que consiste en analizar el discurso que sobre un determinado estímulo, fenómeno, producto o servicio, se produce dentro de un grupo reducido de personas, seleccionadas, reunidas y guiadas al efecto. También ha resultado ser una técnica útil para estudiar la opinión de los consumidores sobre productos comerciales (7). La técnica pretende encontrar una explicación del porqué de las percepciones y conductas, basándose para ello en el análisis e interpretación del significado simbólico y latente de lo que las personas dicen, cómo lo dicen e incluso lo que a veces callan (8). En los últimos años se ha aplicado cada vez más la metodología de grupos en investigaciones relacionadas con la población y la salud (7).

En el grupo focal participan entre 7 y 10 personas, que no se conocen entre sí y que constituyen un grupo homogéneo en relación con algunas características, que son importantes y que, de no tenerse en cuenta, podrían dificultar el proceso de comunicación. Lo ideal es fomentar el equilibrio entre la homogeneidad de los/las participantes, lo que permitirá dar profundidad a la investigación, y la heterogeneidad, que favorecerá una información rica y diversa en puntos de vista. En el grupo focal la discusión se centra en torno a un tema y ha sido cuidadosamente planificada, a partir de un análisis de situación previo, organizándose las preguntas o líneas temáticas en una forma natural y lógica (9,10).

En esta perspectiva se encuadra el trabajo que se presenta a continuación, en el que se pretendió desvelar cuáles son y de qué manera se conforman las opiniones, actitudes y preferencias de las mujeres españolas en torno al diagnóstico prenatal de anomalías fetales.

Objetivos

Objetivo general

Conocer, desde una perspectiva cualitativa, las opiniones, percepciones y preferencias de las mujeres españolas en torno al cribado prenatal de cromosomopatías fetales.

Objetivos específicos

- Conocer las opiniones y actitudes de las mujeres ante el embarazo, la maternidad y la salud reproductiva/ginecológica.
- Indagar la experiencia de las mujeres acerca de la asistencia recibida, con especial atención a las pruebas de diagnóstico prenatal realizadas.
- Conocer las opiniones y actitudes de las participantes ante los distintos tipos de pruebas de cribado y diagnóstico prenatal. Estudiar cuáles son las más aceptadas y qué factores determinan en las mujeres una mayor confianza, fiabilidad y seguridad en las pruebas de cribado.

Método

Participantes: criterios de selección

La población objeto de investigación eran las mujeres residentes en España (independientemente de su nacionalidad) de 18 y más años, en edad reproductiva. Como requisito básico de partida las participantes debían haber dado a luz dentro de los seis meses anteriores a la realización del grupo. Este periodo se incrementó hasta los tres últimos años para las mujeres del grupo con antecedentes familiares, considerándose dentro de este a aquellas mujeres con antecedentes de embarazo con afectación de trisomía, bien ella misma en un embarazo anterior o en familiares en primer grado de parentesco (padre, madre o hermanos/as de alguno de los progenitores).

Otros criterios para la selección de las participantes eran que la gestación de referencia para el estudio se correspondiera con un embarazo simple y que no tuviese su origen en el recurso a técnicas de reproducción asistida en las que se hubiese efectuado un diagnóstico preimplantacional. Por otro lado, las participantes debían tener un buen dominio del idioma y debían haber residido durante todo el embarazo de referencia en España, y por tanto, realizado su seguimiento en el sistema de salud español. Es necesario indicar que se incluyeron tanto a mujeres que habían recurrido a la sanidad pública como a la privada o que, incluso, habían realizado un seguimiento del embarazo combinando el recurso a ambos sistemas. Al realizar los grupos se optó intencionalmente por no controlar esta última variable desde un punto de vista numérico, siempre y cuando hubiese una distribución equilibrada o, en todo caso, tendente al predominio de la sanidad pública. Por último se ha de señalar que, por razones éticas, se estableció como criterio de exclusión para la participación en los grupos a aquellas mujeres cuyo hijo/a hubiese fallecido tras un embarazo a término.

Los grupos focales

Se llevaron a cabo seis reuniones de grupo focal. Cinco de ellos en mujeres sin antecedentes familiares de cromosomopatías y uno conformado por mujeres con dichos antecedentes. Se estableció como tamaño deseable de los grupos las ocho participantes pues se considera este un número suficiente para estimular una discusión adecuada y que a la vez permite al moderador poder manejar la situación. Además, y con el objetivo de facilitar la interacción grupal en torno al tema, se buscó homogeneidad dentro del grupo en cuanto a nivel educativo.

Con el objeto de seleccionar los puntos –municipios- en los que se realizarían los grupos constituidos por población femenina general y considerando el conjunto de las comunidades autónomas, se empleó un diseño por conglomerados, estableciéndose cinco conglomerados poblacionales del siguiente modo: municipios de más de 500.000 habitantes, de 200.001 a 500.000, de 50.001 a 200.000, de 20.001 a 50.000 y municipios de hasta 20.000 habitantes. Se determinó la realización de un grupo focal en cada uno de los conglomerados y para la selección de los municipios se tuvieron en cuenta criterios de hábitat (urbano, semiurbano y rural) y como variable transversal a estos, el binomio costero/interior.

En cuanto a la edad, se ha de destacar que partiendo de los 18 años como límite inferior y sin límite superior para la misma, se procedió a una segunda segmentación en los siguientes grupos: mujeres entre 18 y 26 años, mujeres entre 26 y 34 años y mujeres de 35 y más años. Para la conformación de los grupos esta variable se entendió referida a la edad de las mujeres en el momento en que se quedaron embarazadas.

En el grupo con antecedentes familiares de cromosomopatías se prescindió de determinar intervalo de edad y nivel de estudios y se decidió realizarlo en Madrid por criterios operacionales, teniendo en cuenta las dificultades que, a priori, ya se consideraba que se podrían presentar en la captación de sus miembros. La tabla de la página siguiente muestra la distribución final de los grupos, teniendo en cuenta las distintas variables.

En el proceso de composición de los grupos se tuvo en cuenta la variable situación sociolaboral/ocupación únicamente desde un criterio convencional de proporcionalidad, en orden a efectuar una selección de participantes heterogénea, evitando el predominio de una determinada ocupación o situación sociolaboral. Para la selección de los municipios en cada uno de los conglomerados se observó la distribución de la población femenina según esta variable, con el objetivo de descartar entidades de población que presentasen una distribución muy divergente con respecto a los indicadores generales de la población femenina española en cuanto a su tasa de actividad, de empleo y de ocupación. Descartadas las divergencias se hizo una selección aleatoria.

Entidades seleccionadas por conglomerado poblacional y tipo de hábitat*	Grupos de edad y nivel educativo
Urbano: Madrid**	Grupo de alto riesgo por antecedentes previos y/o familiares (cualquier rango de edad y nivel de estudios específico).
Conglomerado 1: Urbano: Sevilla	Grupo de mujeres de 35 y más años, con estudios de BUP, COU, FP II o equivalente y otros estudios de grado medio no universitarios.
Conglomerado 2: Urbano (costero): Bilbao	Grupo de mujeres de 35 y más años, con estudios universitarios de grado medio y superior.
Conglomerado 3: Urbano: Badajoz	Grupo de mujeres de 27 a 34 años, con estudios de EGB, BUP o FP I.
Conglomerado 4: Semiurbano: Calatayud	Grupo de mujeres de 27 a 34 años, con estudios de BUP, COU, FP II o equivalente y otros estudios de grado medio no universitarios.
Conglomerado 5: Rural (costero): O Grove	Grupo de mujeres de 18 a 26 años, con estudios de EGB, BUP o FP I.

* Cifras correspondientes al Padrón Municipal de Habitantes (1/1/2006). Instituto Nacional de Estadística (INE)

** Grupo determinado de forma intencional, no mediante selección por conglomerados

La selección de las participantes se efectuó a través de empresas y captadores/as profesionales ubicados/as en cada uno de los municipios seleccionados, que utilizaron diversos recursos: desde la visita a servicios sanitarios, entidades y asociaciones sin ánimo de lucro (caso del grupo de alto riesgo), hasta el empleo de la "técnica de la bola de nieve" a través de redes sociales naturales, así como mediante el empleo de sus propias bases de datos.

No se solicitó la firma de consentimiento pero la captación de miembros se realizó destacando la voluntariedad de la participación, aportando siempre información acerca de la finalidad del estudio, su financiación, etc. y respondiendo a todas las preguntas que pudiesen surgir sobre el tema. Las conversaciones fueron grabadas en audio, previo consentimiento de todas las participantes.

La participación de las mujeres tenía un carácter benévolo, es decir, no remunerada. Se gratificó la presencia con un pequeño obsequio. En cuanto a la labor de dirección del grupo, todos fueron dirigidos por una preceptora experimentada en el empleo de técnicas cualitativas, con conocimiento de la técnica objeto de estudio, acompañada de una observadora, también con un perfil de técnica experimentada en el desarrollo de este tipo de técnicas.

El trabajo de campo fue llevado a cabo por una empresa privada de sociología, entre el 16 de abril y el 18 de junio de 2007. La duración de las dinámicas grupales osciló entre una hora y media y dos horas.

El análisis del conjunto de la producción recogida, se orientó al establecimiento de un discurso global. Para jerarquizar la importancia de los ele-

mentos que articulan ese discurso global, se atendió a las polaridades: consenso/disenso, implicitud/explicitud, emisión espontánea/reactiva. En todo caso el análisis de los discursos bascula entre descripción e interpretación, fijándose en las recurrencias y las contradicciones, partiendo de lo manifiesto para intentar acceder a lo latente. El grupo de alto riesgo, fue objeto de análisis de contenido individualizado.

La información facilitada en el desarrollo de los grupos acerca de la eficacia de las diferentes alternativas de cribado se basó en la revisión sistemática de López de Argumedo *et ál*. que forma parte de este mismo trabajo. La información aportada a los grupos se adaptó a un lenguaje homogéneo y comprensible para las diferentes mujeres participantes en el estudio pero intentando mantener el máximo rigor. Se decidió simplificar las estrategias de cribado en dos tipos: la del primer trimestre (A) y la del primer y segundo trimestre (B) que fueron expuestas a las participantes con el apoyo de elementos gráficos y tras una breve introducción en la que se hablaba sobre el riesgo de anomalías cromosómicas, acerca de lo que es un cribado de cromosomopatías y la diferencia entre pruebas de presunción o sospecha y pruebas diagnósticas. La Tabla siguiente fue utilizada para explicar el momento de realización de las pruebas en cada una de las estrategias de cribado y el momento de obtención de los resultados.

SEMANA DE GESTACIÓN							
	PRIMER TRIMESTRE			SEGUNDO TRIMESTRE			
	10ª	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª
Prueba A		Ecografía Analítica		Resultados			
Prueba B		Ecografía Analítica			Analítica		Resultados

Una vez explicado las características de las dos estrategias de cribado y su finalidad /objetivo -poder clasificar a las mujeres, bien en "baja", bien en "alta probabilidad"[a]-, y tomando como referencia pictogramas de ambos sistemas (ver Anexos), correspondientes a los supuestos basados en una sensibilidad de la prueba del 90% -ejemplos A2 y B2-, se procedió a la explicación del procedimiento de cribado centrando la información en el número

[a] Las expresiones "alta probabilidad" y "baja probabilidad" equivalen al alto y bajo riesgo de cromosomopatía fetal, respectivamente. Su empleo en el desarrollo de los grupos y en la exposición de la información se hizo intencionalmente, con el objeto de no introducir confusión con otras acepciones del concepto "alto riesgo", como el alto riesgo ginecológico o incluso departamentos pertenecientes a las Unidades Asistenciales de Ginecología y Obstetricia existentes en algunos centros hospitalarios.

de resultados falsos positivos y falsos negativos y en el número de pérdidas fetales producidos con cada una de ellas, recurriendo siempre a número absolutos. Además, y con el objetivo de simplificar las explicaciones numéricas, se asumió una prevalencia de Síndrome de Down de 3/1.000, con una tasa de pérdidas fetales para la amniocentesis del 1%. Los ejemplos partían de poblaciones de 10.000 mujeres sometidas a cribado.

A partir de este punto se solicitaba expresamente a las participantes que manifestasen sus preferencias entre ambas estrategias. Una vez discutidas y comentadas las preferencias de las mujeres acerca de la estrategia del primer trimestre o primer y segundo trimestre, pasaban a exponerse, tanto para una como para otra, los supuestos correspondientes a una sensibilidad del 95% (A1 y B1) y del 85% (A3 y B3), sin hacer mención explícita de los mismos. En la Tabla siguiente se exponen los datos numéricos presentados a las mujeres:

Datos numéricos presentados a las mujeres

Prueba	Baja probabilidad	Casos no detectados	Alta probabilidad	Casos detectados	Pérdidas fetales
A1 (95%)	8.175	2	1.825	28	18
A2 (90%)	8.873	3	1.127	27	11
A3 (85%)	9.475	5	525	25	5
B1 (95%)	9.572	2	428	28	4
B2 (90%)	9.903	3	97	27	0.7
B3 (85%)	9.915	5	85	25	0.6

Resultados

En los grupos sin antecedentes familiares participaron un total de 39 mujeres (4 grupos de 8 y uno de 7). El grupo con antecedentes familiares estuvo conformado únicamente por 5 mujeres. Todas ellas eran de nacionalidad española. El seguimiento del embarazo se había realizado mayoritariamente en el sistema sanitario público, aunque algunas participantes hicieron un uso combinado de ambos sistemas, público y privado. Se presentan en anexos las características de las participantes en cada uno de los grupos.

1. Opiniones y actitudes ante el embarazo, la maternidad y la salud reproductiva

En términos globales subyace en todos los casos una satisfactoria valoración de la experiencia de la maternidad, que en ocasiones llega a hacerse explícita. Tal experiencia se ve claramente condicionada por las complicaciones o incidencias que algunas de las participantes sufrieron a lo largo de la gestación.

*Nº 8: "(…) para mí ha sido una experiencia perfecta, vamos. Yo estoy deseando volverla a vivir. (…) (*Mujeres de 35 años y más*)."*

Un aspecto importante que cabe destacar es el papel central que ocupa la experiencia del parto en el discurso de las mujeres, y dentro del mismo, otra de las cuestiones que más interés genera para el diálogo es el recurso a la anestesia epidural.

En cuanto a eventuales problemas de fertilidad o dificultades para quedarse embarazadas, el carácter programado o no del embarazo, posibles abortos espontáneos, etc., se revelaron diferentes casos en algunos de los grupos focales que son narrados con naturalidad por las participantes.

*Nº 7: "Ahí hablo yo, ahí hablo yo. Yo llevo intentándolo... Pues me habré hecho diez inseminaciones. Y tres in vitro. (*Mujeres de 35 años y más*)."*

2. Experiencias de las mujeres acerca de la asistencia recibida. Pruebas de cribado/diagnóstico prenatal realizadas

Como ya hemos comentado, la mayor parte de las mujeres llevaron a cabo el seguimiento de su embarazo en la asistencia pública, aunque algunas combinaron la asistencia pública y la privada. En la dinámica de los grupos se evidenció que, en ocasiones, en un inicio se reconoce únicamente la utilización del sistema sanitario público y que a lo largo del diálogo van surgiendo las referencias al privado, que se utiliza principalmente para la realización de determinadas pruebas. Las ventajas que le ven las mujeres al seguimiento y control del embarazo y el parto en centros privados se encuentran en la prestación de una atención más personalizada y, no tanto, en relación con la calidad de las pruebas, los medios técnicos o la capacidad profesional del personal sanitario.

*Nº 1: "Después de estar con mi ginecólogo, me fui a hacer otra prueba a otro lado, fue donde me vieron los órganos, en la Clínica 'Z' ... (*Mujeres entre 27 y 34 años*)."*

Nº 1: "Yo fui a los dos, cada quince días, cuando me tocaba. (Mujeres entre 18 y 26 años*)."*

Sin embargo, en la mayor parte de los casos, las mujeres están satisfechas con la atención recibida durante su embarazo y en el discurso subyace implícitamente un alto grado de confianza en los profesionales médicos. Destacan de forma explícita el papel jugado por la matrona en lo que respecta a la facilitación de información relativa al embarazo en su conjunto, a los cuidados de salud y a la preparación para el parto.

Nº 8: "A mí me sirvieron mucho los cursos de preparación al parto. Bueno, bueno, yo iba sabiendo lo que me iban a hacer en cada momento, y para mí eso fue... Para controlar el miedo. Me enseñaban a controlar el miedo porque yo la verdad es que no sabía, y tantas agujas, y tantas cosas. (...)"

*Nº3: "Es importantísimo. (...) Y también conocimiento, porque allí tú puedes preguntar, ellas te responden de otra manera. (*Mujeres de 35 años y más*)"*

En cuanto a la identificación por parte de la mujer de las pruebas realizadas a lo largo del embarazo, hay que señalar que, en general, el recuerdo de las mismas es bastante preciso, constatándose una casuística variada que evidencia una frecuencia distinta en la realización de análisis de sangre y ecografías.

Nº 4: "Yo hice tres ecografías."

*Nº 1: "Yo cada mes y medio, más o menos, depende. (*Mujeres entre 18 y 26 años*)"*

Llama la atención el hecho de que las mujeres no identifican las pruebas de cribado como tales, evidenciándose que en muchos casos las mujeres se sometieron a la realización de las mismas aunque no pudieron precisar si dichas pruebas formaban parte de un programa de cribado o fueron efectuadas con carácter singular.

*Nº8: "No. No, no, no. Tú hablas de lo de los índices. Los índices... Te dan un índice. Un índice de porcentaje de probabilidad. ¡Pero no te lo aseguran! Para asegurártelo te hacen la amniocentesis, si no ¿qué sentido tendría una prueba con tanto riesgo? (*Mujeres de 35 años y más*)"*

En cuanto a la amniocentesis, es necesario señalar que existe un conocimiento generalizado, aunque con mayor o menor grado de profundidad, acerca de la naturaleza y finalidad de la misma.

En el desarrollo de los grupos focales se evidenció claramente la realización y ofrecimiento de distintas pruebas según la comunidad autónoma e incluso en ocasiones dependiendo del hospital.

La amniocentesis suele ofrecerse de forma genérica a las mujeres a partir de una determinada edad:

*Nº 8: "... en (*hospital X*) la amniocentesis te la aconsejan a partir de los 38, y en el (*hospital Y*) a partir de los 37 años. O sea, que eso varía hasta el punto de eso: depende del hospital que te lleve. (*Mujeres de 35 años y más*)"*

*Nº 6: " (...) aquí a partir de los treinta y cinco te entra. (*Mujeres de 35 años y más*)"*

Por último, se ha de destacar que en el grupo de mujeres con antecedentes familiares existía un mayor conocimiento acerca de las pruebas.

3. Opiniones y actitudes ante los distintos tipos de pruebas de cribado y diagnóstico prenatal. Grado de aceptación y factores determinantes de una mayor confianza, fiabilidad y seguridad en las pruebas

Los resultados de nuestra investigación pusieron de manifiesto una aceptación prácticamente unánime de los programas de cribado de cromosomopatías. En algunos grupos la acogida de los métodos de cribado por parte de algunas mujeres es aun más significativa, pues de manera espontánea se cuestionan por qué los sistemas de cribado todavía no se han implantado o generalizado en España, tal y como reflejan los siguientes extractos:

> *Nº 3: "A mí esto me parece un chollo."*
>
> *Nº 4: "A mí me parece fantástico."*
>
> *Preceptora: "¿A vosotras os hubiese gustado que existiese un programa de este tipo?*
>
> *(Asienten todas)"*
>
> *(...)*
>
> *Nº 4: "Si es una prueba que te haces sin más con una ecografía y un análisis de sangre que lo único que hace es cribar, a mí me parece fantástico. (*Mujeres de 35 años y más*)"*
>
> *Nº 8: "(...) Si se lo explicaran a todo el mundo así, yo creo que todo el mundo preferiría esto, ¿no? ¿Esto, qué pasa, que no lo hacen así ahora? (*Risas*) (*Mujeres de 35 años y más*)"*

Hay que señalar, sin embargo, que el grupo integrado por mujeres con antecedentes familiares de cromosomopatías tuvieron, con relación a este tema, un discurso característico: la aceptación de las pruebas de cribado y su ofrecimiento a la población general, pero desde un punto de vista personal, muestran preferencias por la realización de pruebas invasivas:

> *Nº 5: "Yo también, yo creo que me la haría de todas formas (*se refiere a la amniocentesis*), al tener Síndrome de Down el hermano de mi marido, yo creo que sí..."*

En cuanto al método de cribado las preferencias de las mujeres españolas se orientan de forma mayoritaria hacia las pruebas del primer y segundo trimestre ya que consideran que es una estrategia de cribado con un mayor poder discriminante y conduce a que la cifra de embarazos clasificados como de alto riesgo de cromosomopatías sea considerablemente inferior que en la

prueba del primer trimestre y, en consecuencia, es menor el número de mujeres que innecesariamente se someterían a una prueba de naturaleza invasiva, con el riesgo de pérdidas fetales que de ello se deriva. Esta argumentación se observa con mayor o menor intensidad en todos lo grupos.

> *Nº 2: "Sí, pero no solo eso, a mí personalmente, no solo las pérdidas fetales me parece, vamos, algo muy significativo y superimportante además, sino el número de personas que la tienen que hacer (*se refiere a la amniocentesis*) (…) (*Mujeres de 35 años y más*)"*
>
> *Nº 4: "Te aseguran más, no es mandar a mil y pico a hacer la amniocentesis, que además los casos detectados son los mismos. Y la amniocentesis es una prueba de riesgo, si por un lado el niñito no tiene Síndrome de Down y al final al hacer la amniocentesis ese 1% te toca a ti o a ti o a quien sea... perdiste al niño igual, y al hacer estas pruebas es menos gente la que tiene que correr ese riesgo. (*Mujeres entre 18 y 26 años*)"*
>
> *Nº 3: "Claro, imagina que se da la posibilidad de que es una que pierde el feto, cuando no tenía ni que haberse hecho la prueba. (*Mujeres entre 27 y 34 años*)"*
>
> *Nº 5: "Para mí lo más importante es que la prueba que te hagan sea lo más fiable posible antes de llegar a la amniocentesis.(..) la probabilidad, al hacerte la ecografía y la analítica en la semana 11, y después repetir en la 14, las pruebas que ellos, los médicos, hagan, te da un tanto por ciento que puede ser más seguro..."*
>
> *(...)*
>
> *Nº 8: "Pero te da más seguridad: al combinar, descartas."*
>
> *Nº 4: "Lo tienes más claro. En la prueba B2 lo tienes más claro. Tienes más clara la probabilidad de mujeres que hay, antes que con la otra. (*Mujeres de 35 años y más*)"*

Las eventuales desventajas que podrían imputarse a un protocolo de cribado consistente en la realización de pruebas en el primer y segundo trimestre de la gestación, frente a las realizadas únicamente en el primero (como son la dilatación temporal del proceso y, por tanto un embarazo en estado más avanzado, la prolongación del período de incertidumbre o el acortamiento de los plazos ante la eventual realización de amniocentesis e interrupción de la gestación -si fuera el caso-) son relativizadas por la generalidad de las mujeres al contrastar los datos numéricos de mujeres clasificadas en alto riesgo y el número de pérdidas fetales asociados a una u otra estrategia.

> *Nº 8: "Y si la única diferencia es que te va a dar menos tiempo para pensártelo, vamos, yo creo que vamos todos de cabeza, ¿eh?"*
>
> *(…)*

*Nº 8: "Vamos, quiero decir, a esto (*a hacerse la prueba del primer y segundo trimestre*), no a lo otro (a abortar). (*Mujeres de 35 años y más*)"*

En uno de los grupos (de las mujeres más jóvenes) este acortamiento de los plazos fue percibido por alguna de sus componentes como una ventaja: cuanto menor sea el tiempo destinado a la toma de decisiones, mas corto será el periodo de incertidumbre y eventual estado de angustia o estrés.

Para algunas mujeres la espera hasta la obtención de los resultados en la semana 16 no generaría una mayor angustia o ansiedad ya que consideran que hay otros motivos de preocupación o incertidumbre:

*Nº 4: "(…) la incertidumbre la tienes los nueve meses te hagan todas las pruebas del mundo. (*Mujeres entre 27 y 34 años*)"*

*Nº 3: "(…) es que al final el embarazo es una angustia en sí mismo, si da una patada porque da, si no la da, porque no da. (*Mujeres de 35 años y más*)"*

Para otras no es hasta la ecografía de la semana 20, dirigida a la detección de malformaciones fetales, cuando se produce una mayor relajación en lo que respecta al estado de salud del hijo/a. La referencia a la inquietud previa a la obtención del resultado de esta prueba se reitera en los diferentes grupos.

*Nº 8: "(…) yo en mi caso personalmente, hasta que me hicieron la ecografía de las 20 semanas, que es la de las malformaciones y tal, ahí fue como que dio "pum" y me relajé totalmente,... (*Mujeres de 35 años y más*)"*

El acortamiento de los plazos de reflexión en caso de realizarse una amniocentesis y la posible interrupción voluntaria del embarazo se relativiza con argumentos relativos a la toma previa de una decisión:

Nº 4: "Pero tú desde primera hora ya sabes... Tú ahora, si estás embarazada, te enteras... Tú ya, de antemano, sabes, si te hace la prueba, si quieres abortar o no, ¿no?" (Mujeres de 35 años y más*)"*

*Nº 4: "Es que desde el momento que te dicen que tienes que hacer la amniocentesis ya empiezas a pensar "y si sale positivo, ¿qué hago?", es que ya no es solo el tiempo que tienes para pensar, es que en el momento que te dicen que la tienes que hacer yo ya empezaría... (*Mujeres entre 18 y 26 años*)"*

Al ser interrogadas las mujeres acerca de sensibilidad o del nivel de detección que un programa de cribado debe presentar para considerarse aceptable, el análisis del discurso grupal pone de manifiesto la demanda espontánea de altas tasas de detección de cromosomopatías.

Nº 2: "El 99,9%."

Nº 4: "Eso iba a soltar yo."

*Nº 8: "Claro, es que el 100% no se puede. (*Mujeres entre 27 y 34 años*)"*

Nº 4: "Pues un 90%, como muy poco."

*Nº 1: "Pues el mayor posible. (*Mujeres de 18 a 26 años*)"*

Nuevamente los argumentos acerca de la exigencia/demanda de un mayor o menor grado de seguridad en la detección de fetos afectados se centran en el número de falsos positivos y pérdidas fetales derivadas del cribado.

La realización de los grupos puso de manifiesto un consenso muy elevado en cuanto a la aceptación de la realización de pruebas invasivas dirigidas a confirmar la sospecha que el sistema de cribado reveló. Así, salvo casos singulares en los que las mujeres rechazan personalmente la realización de pruebas de naturaleza invasiva, la opinión más extendida es que confiarían en el criterio médico y en los resultados del cribado y, por tanto, en la recomendación de una prueba diagnóstica, lo que a su vez pone de manifiesto el interés de las mujeres en el conocimiento del estado de salud del feto, con independencia de la decisión personal posterior, asociada a una posible interrupción voluntaria del embarazo. Este consenso, intra e intergrupal, se pone de manifiesto con independencia de la edad de las mujeres, es decir, tanto entre las mujeres de 35 años o más como entre aquellas de edades inferiores. Destacar, sin embargo, que en los grupos de mujeres mayores de 35 años el planteamiento generó mayores dudas en el supuesto de que el cribado diera un resultado negativo.

Nº 5: "Pues yo creo que tampoco me la hubiese hecho, yo me fío, si después de hacer las pruebas me dicen que tengo muy pocas posibilidades de tener Síndrome de Down..."

*Nº 2: "A ver, al hacer la amniocentesis también teníamos posibilidades de haber tenido otras malformaciones que no están detectadas por la amniocentesis, con lo cual... (*Mujeres de 35 años y más*)"*

Hay que indicar que tanto de forma espontánea como sugerida se reconoce un peso excesivo de la edad como criterio determinante para el ofrecimiento y/o realización de pruebas como la amniocentesis.

Nº 8: "El problema es que, si a todas las mujeres mayores de 35 años las mandamos a amniocentesis, ¡es que mandamos a todas!"

Nº1: A todas.

Nº8: O a casi todas, ¿no. entonces, algo tiene que cambiar.

Nº1: Sí, sí, sí (Mujeres de 35 años y más)

Saturación de la información

Consideramos que se ha logrado la saturación de la información en cuanto a la descripción de la opinión de la mujer española al respecto del cribado de cromosomopatías y en cuanto a sus preferencias por un determinado tipo de prueba.

No podemos hacer la misma afirmación respecto al grupo con antecedentes familiares pues únicamente se realizó uno y con un pequeño número de participantes. Se incluye la información por cuanto creemos que puede ser muy interesante su visión particular, para completar la visión global de conjunto y porque además esta particularidad prácticamente no ha sido abordada en la literatura científica sobre el tema.

Discusión

Discusión del método

En cuanto a los criterios de inclusión y exclusión de las participantes hay que señalar, en primer lugar, que la selección de mujeres que habían dado a luz en los últimos seis meses se basó principalmente en la consideración de que era un plazo aceptable para un recuerdo no distorsionado de las experiencias vividas durante el embarazo. En las mujeres de alto riesgo se incrementó únicamente por razones operativas de dificultad en el reclutamiento, como al final se ha puesto de manifiesto (la reunión del grupo se realizó en su 4ª convocatoria y tan solo se consiguió la participación de 5 mujeres).

La exclusión de mujeres cuyo embarazo no ha llegado a término o cuyo hijo ha fallecido tras dar a luz se basó en razones éticas. La exposición de una mujer en una fase de importante alteración emocional tras un embarazo que no ha llegado a término, o tras un fallecimiento, a debatir con mujeres que acababan de tener un hijo nos parecía que podía provocarle más perjuicio que beneficio.

La segmentación de las mujeres en tres grupos en función de la edad viene justificado, por un lado, por el hecho de que el objeto de la investigación –preferencias, actitudes, etc.- se ve modulado por las distintas etapas vitales en las que tiene lugar el embarazo y la maternidad; y, por otro lado, por el carácter determinante que la edad de la gestante tiene en la oferta y realización de pruebas diagnósticas prenatales debido al incremento del riesgo asociado al de la edad. La selección del límite etario inferior -18 años- se justifica necesariamente por ser la edad en la que en nuestro país se ha establecido la mayoría de edad. No se creyó conveniente establecer un límite de edad superior para que la conformación de los grupos reflejase, respecto a la maternidad, la realidad de la sociedad española actual.

La consideración de la variable hábitat, más allá de la propia representatividad geodemográfica de los grupos desde una perspectiva que abarca el conjunto del territorio español, se explicaba por la identificación de un discurso eventualmente influenciado por dicha variable, es decir, su posible influencia en la conformación de las opiniones, patrones de conducta, actitudes, pautas en el acceso a servicios etc. No se ha observado, sin embargo, un discurso diferenciado en función de esta variable.

La propuesta de 5 grupos de población general pretendía equilibrar la consideración de todas las variantes de discurso posibles significativamente divergentes en función de las distintas variables consideradas –hábitat, edad y nivel de estudios- y la no profusión de discursos idénticos o fácilmente deducibles por comparación. La consideración del grupo específico de mujeres de alto riesgo, con el análisis individualizado de su contenido, radicaba en el interés concreto por revelar las preferencias, actitudes y opiniones de dichas mujeres frente a los programas de cribado.

Por último, es necesario señalar que en los grupos no hubo representación de otras culturas por lo que no pudimos constatar la existencia de diferencias en las opiniones condicionadas por esta variable. Estudios realizados en otros países (11) destacan que las preferencias y los valores culturales deben ser considerados en las evaluaciones de las políticas de cribado prenatal.

Discusión de resultados

Las mujeres españolas se han mostrado de forma prácticamente unánime partidarias de la puesta en marcha de un cribado prenatal de cromosomopatías, resultado que es coincidente con otros estudios que abordaban el tema, en los que se vio también que, independientemente de su propia opinión, las mujeres están a favor de la puesta en marcha del cribado poblacional (12).

Nuestro estudio ha puesto de manifiesto que las mujeres españolas se orientan claramente hacia estrategias de cribado del primer y segundo trimestre. Otros autores (1, 2, 4, 13-15) han encontrado, sin embargo, que las mujeres optaban por estrategias del primer trimestre, justificando su elección en la obtención de resultados de forma más precoz. Este aspecto es relativizado por las mujeres españolas frente a los falsos positivos del cribado y las pérdidas fetales derivados de dichas estrategias. Ninguno de aquellos estudios fue realizado con metodología de tipo cualitativo. Para Deverill *et ál*. (16) no se debe defender la puesta en marcha de un cribado del primer trimestre en base únicamente al hecho de que las mujeres prefieren información y acceso a interrupción del embarazo de forma precoz.

La importancia de minimizar los resultados falsos positivos del cribado prenatal por parte de las participantes en nuestra investigación ha sido puesto de manifiesto asimismo por Georgsson Öhman *et ál*.(17) en una investi-

gación de naturaleza cualitativa realizada en Suecia. Esta autora destaca el alto grado de ansiedad que provoca en las futuras madres la información de "riesgo elevado" y que sus repercusiones a largo plazo deben ser analizadas, principalmente su influencia en los lazos afectivos entre madre e hijo y en la toma de decisiones en posteriores embarazos.

La reducción del nivel de ansiedad que se produce en algunas mujeres en la semana 20 fue observado también por otros autores (18) que la justifican en base a la desaparición de las náuseas, del cansancio excesivo y del riesgo de aborto espontáneo. Las participantes en nuestro estudio parecen vincular esa reducción de ansiedad a los resultados de la ecografía llevada a cabo en ese momento del embarazo.

En nuestra investigación no se ha detectado líneas discursivas claramente diferenciadas en función de la edad -así como tampoco atendiendo a otras variables sociodemográficas como el nivel educativo-, únicamente se constata una menor imputación de significado al factor edad como determinante de la realización de pruebas diagnósticas que descarten anomalías cromosómicas entre las más jóvenes. Los resultados de Kohshnood *et ál*. (19) habían mostrado que las mujeres entre 35 y 37 años y con mayor nivel educativo tenían opiniones diferentes al resto acerca de los resultados del cribado de cromosomopatías. Hay que destacar nuevamente la falta de coincidencia en la naturaleza de la investigación.

El alto grado de confianza de las mujeres en el criterio y el consejo del profesional sanitario que hemos encontrado en la población femenina española se había puesto de manifiesto previamente por Philips *et ál.* (2) en 1998 y por Green *et ál.* (20) en 2004.

El conocimiento más preciso de las pruebas de cribado y de diagnóstico por parte de las mujeres con antecedentes de cromosomopatía y su opinión diferenciada de elección de pruebas que aporten un diagnóstico certero de la existencia o no de afectación en el feto, pone de manifiesto la influencia de este factor en la conformación de opiniones y actitudes ante las cuestiones planteadas.

Es necesario señalar, por último, el elevado interés de las participantes en el tema objeto de estudio, aspecto que facilitó la disponibilidad a la comunicación y la participación durante el desarrollo de las reuniones de grupo.

Conclusiones

Las mujeres españolas se muestran, de forma prácticamente unánime, partidarias de la realización de un cribado prenatal de cromosomopatías fetales.

Entre los diferentes tipos de cribado las mujeres optan en su mayoría por una estrategia que, aunque obtenga los resultados en un momento más

avanzado del embarazo, suponga que un menor número de ellas deban ser sometidas a pruebas invasivas.

El número de falsos positivos en el cribado, y el incremento del número de pérdidas fetales derivados del mismo son los factores que determinan principalmente la elección de las mujeres.

Si bien consideran muy positivo que tanto con la estrategia de cribado del primer trimestre como con la que combina pruebas del primer y segundo trimestre, se incrementa la proporción de casos detectados, insisten en valorar la importancia de reducir el número de procedimientos invasivos innecesarios que se indican actualmente al considerar únicamente la edad como criterio de riesgo.

Sobre la base de esto, las mujeres optan mayoritariamente por pruebas que combinan estudios fetales en el primer y segundo trimestre del embarazo.

El incremento del periodo de incertidumbre, el acortamiento –en caso necesario- del plazo para la toma de decisiones acerca de la interrupción del embarazo, parece que ocupan un lugar menos destacable en la conformación de la opinión acerca de la elección del método de cribado.

No se observaron diferencias en estos aspectos con relación a la edad ni el nivel de estudios de las mujeres.

Para que un programa de cribado poblacional sea aceptado y sus resultados generen confianza y seguridad a las embarazadas, la mayoría de las mujeres coinciden en considerar que debería permitir detectar como mínimo el 90% de los casos.

La mayoría de las mujeres aceptaría someterse a una prueba invasiva tras el cribado si el resultado de este lo aconsejase.

Tras un resultado negativo en el cribado (baja probabilidad), la mayoría de las mujeres aceptaría el resultado y no demandaría pruebas invasivas. Esta consideración es menos unánime entre las mujeres mayores de 35 años.

Especialmente en estos casos, consideran que un factor determinante para solicitar o rechazar la realización de pruebas invasivas, además de la información facilitada y/o disponible, es la recomendación personalizada realizada por el personal médico.

Las mujeres que tienen antecedentes familiares aceptan y valoran positivamente un cribado poblacional, pero no siempre renunciarían a realizar pruebas invasivas, independientemente de la estrategia de cribado a la que se hubiesen sometido.

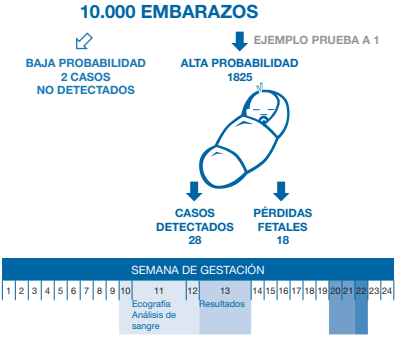
Por último, hay que señalar que este estudio ha confirmado la existencia de importantes diferencias en cuanto a las pruebas ofertadas a las mujeres españolas en función del lugar de residencia.

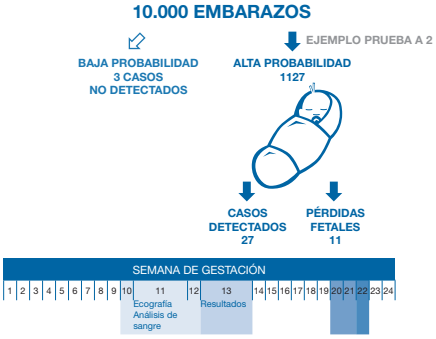
Bibliografía

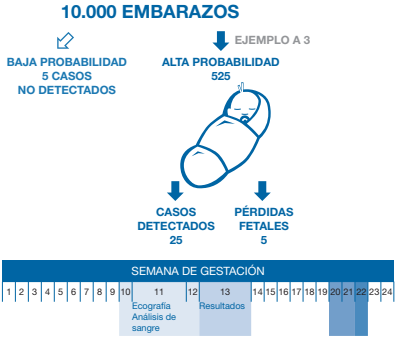
1. Roelofsen E, Kamerbeek L, Tymstra J, Beekhuist J, Mantingh A. Women's opinions on the offer and use of maternal serum screening. Prenat Diagn. 1993;13(8):741-7.
2. Phillips OP, Seely L, Wan JY, Wachtel SS, Shulman LP. A survey of attitudes about maternal serum screening for fetal chromosome abnormalities in women 35 years of age and older. Fetal Diagn Ther. 1998;13(6): 357-60.
3. Mulvey S, Zachariah R, McIlwaine K, Wallace E. Do women prefer to have screening tests for Down syndrome that have the lowest screen-positive rate or the highest detection rate. Prenat Diagn. 2003;23(10):828-32.
4. Spencer K, Aitken D. Factors affecting women's preference for type of prenatal screening test for chromosomal anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;24(7):735-9.
5. Vázquez Navarrete, ML. Técnicas cualitativas en promoción y educación para la salud. Fundamentos teóricos. La observación participante, la entrevista abierta y el grupo de discusión [monografía en Internet]. Barcelona: Consultoria i Gestió; 2000. Disponible en: http://www.chccig.com/html/esp/imasd/docs/Introduccion%20a%20metodos.pdf
6. Pérez-Andrés C. Sobre la metodología cualitativa. Rev Esp Salud Pública. 2002;76(5):373-80.
7. Ulin PR, Robinson ET, Tolley EE. Investigación aplicada en salud pública. Métodos cualitativos. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2005. Publicación Científica y Técnica: 614.
8. Ibáñez J. Perspectivas de la investigación social: el diseño en las tres perspectivas. En: García-Ferrando M, Ibáñez J, Alvira F. El análisis de la realidad social. Métodos y técnicas de investigación. Madrid: Alianza Universidad; 1990.
9. Ibáñez J. Más allá de la Sociología: El grupo de discusión: teoría y crítica. Madrid: Siglo XXI; 1986.
10. Ortí A. La apertura y el enfoque cualitativo o estructural: la entrevista abierta semidirectiva y la discusión de grupo. En: García-Ferrando M, Ibáñez J, Alvira F. El análisis de la realidad social. Madrid: Alianza Editorial; 1986.
11. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Breart G, Goffinet F, Blondel B. Advances in medical technology and creation of disparities: the case of Down syndrome. Am J Public Health. 2006;96(12):2139-44.
12. Muller MA, Bleker OP, Bonsel GJ, Bilardo CM. Women's opinions on the offer and use of nuchal translucency screening for Down syndrome. Prenat Diagn. 2006;26(2):105-11.

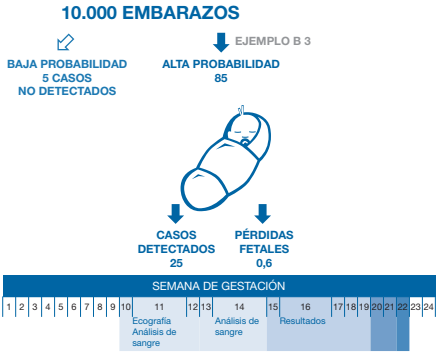
13. Kornman LH, Wortelboer MJM, Beekhuis JR, Morssink LP, Mantingh A. Women's opinions and the implications of first- versus second-trimester screening for fetal Down's syndrome. Prenat Diag. 1997;17(11):1011-8.
14. De Graaf IM, Tijmstra T, Bleker OP, van Lith JM. Womens' preference in Down syndrome screening. Prenat Diagn. 2002;22(7):624-9.
15. Bishop A, Marteau T, Armstrong D, Chitty L, Longworth L, Buxton M, et al. Women and health care professionals' preferences for Down's Syndrome screening tests: a conjoint analysis study. Br J Obstet Gynaecol. 2004;111(8):775-9.
16. Deverill M, Robson S. Women's preferences in screening for Down syndrome. Prenat Diagn. 2006;26(9):837-41.
17. Georgsson Öhman S, Saltvedt S, Waldenstrom U, Grunewald C, Olin-Lauritzen S. Pregnant women's responses to information about an increased risk of carrying a baby with Down syndrome. Birth. 2006;33(1):64-73.
18. Muller MA, Bleker OP, Bonsel GJ, Bilardo CM. Nuchal translucency screening and anxiety levels in pregnancy and puerperium. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;27(4):357-61.
19. Khoshnood B, De Vigan C, Blondel B, Lhomme A, Vodovar V, Garel M, et al. Women's interpretation of an abnormal result on measurement of fetal nuchal translucency and maternal serum screening for prenatal testing of Down syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;28(3):242-8.
20. Green JM, Hewison J, Bekker HL, Bryant LD, Cuckle HS. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. Health Technol Assess. 2004; 8 (33).

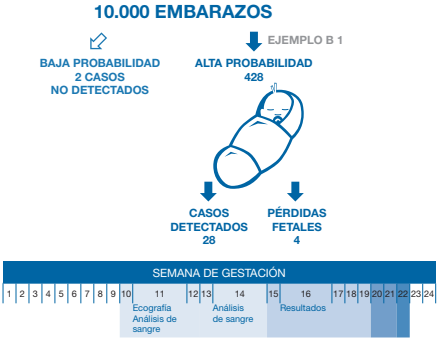
Anexo 1. Pictogramas presentados a los grupos

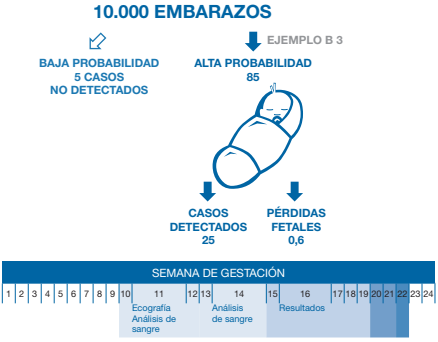












Anexo 2. Cuadros resumen con las características de las participantes en los grupos

Grupo focal de Bilbao: mujeres de 35 años y más

Participante	Edad	Nacionalidad [b]	Nivel de estudios	Situación sociolaboral	Fecha del último parto	Número de partos anteriores	Seguimiento médico	Observaciones
Nº1	35	Española	Diplomada en Magisterio	Funcionaria	13/10/2006	0	Centro público concertado y privado	Amniocentesis
Nº2	38	Española	Licenciada en CC. Químicas	Propietaria de comercio	28/10/2006	0	Centro público	Amniocentesis
Nº3	36	Española	Licenciada en Bellas Artes	Ama de casa	21/12/2006	0	Centro público	
Nº4	36	Española	Licenciada en CC. Empresariales	Ama de casa	11/11/2006	1	Centro público	
Nº5	36	Española	Diplomada en Magisterio	Parada	06/10/2006	1	Centro público	Amniocentesis
Nº6	37	Española	Diplomada en Enfermería	Ama de casa	21/09/2006	1	Centro público	Amniocentesis
Nº7	35	Española	Diplomada en Enfermería	Enfermera	17/10/2006	1	Centro público	
Nº8	35	Española	Diplomada en CC. Empresariales (Secretariado de Dirección)	Secretaria	13/11/2006	0	Centro público	Amniocentesis

[b] Entendida también como "país de origen" y no exclusivamente en su acepción jurídica.

Grupo focal de Calatayud: mujeres de 27 a 34 años

Participante	Edad	Nacionalidad	Nivel de estudios	Situación sociolaboral	Fecha del último parto	Número de partos anteriores	Seguimiento médico	Observaciones
Nº1	28	Española	Formación Profesional II	Técnica en una fábrica	08/01/2007	0	Centro público	Amniocentesis
Nº2	34	Española	Formación Profesional II	Técnica de rayos	14/12/2006	1	Centro público y privado	Biopsia de vellosidades coriónicas Amniocentesis
Nº3	32	Española	Formación Profesional. II	Secretaria	05/03/007	0	Centro público y privado	Amniocentesis Hibridación in situ por fluorescencia
Nº4	32	Española	B.U.P.	Operaria de RENFE	27/12/2006	0	Centro público y privado	
Nº5	34	Española	Formación Profesional II	Auxiliar administrativa	16/01/2007	1	Centro público concertado	
Nº6	27	Española	B.U.P.	Ama de Casa	03/10/2006	0	Centro público	
Nº7	28	Española	B.U.P.	Envasadora de alimentos	13/10/2006	0	Centro público	

Grupo focal de Sevilla: mujeres de 35 años y más								
Participante	**Edad**	**Nacionalidad**	**Nivel de estudios**	**Situación sociolaboral**	**Fecha del último parto**	**Número de partos anteriores**	**Seguimiento médico**	**Observaciones**
Nº1	35	Española	B.U.P.	Administrativa	15/02/2007	1	Centro público	
Nº2	39	Española	Formación Profesional II	Ama de Casa	22/11/2006	2	Centro público	Amniocentesis
Nº3	35	Española	B.U.P.	Comercial	15/10/2006	0	Centro público	
Nº4	35	Española	B.U.P.	Ama de casa	30/01/2007	2	Centro público	
Nº5	36	Española	Formación Profesional II	Administrativa	20/11/2006	1	Centro público	
Nº6	36	Española	Formación Profesional II	Ama de casa	14/12/2006	2	Centro público	
Nº7	41	Española	B.U.P.	Auxiliar de Banca	14/01/2007	0	Centro privado	Fecundación "in vitro" sin diagnóstico preimplantacional
Nº8	35	Española	B.U.P.	Administrativa	02/11/2006	0	Centro privado	

Grupo focal de O Grove: mujeres de 18 a 26 años								
Participante	**Edad**	**Nacionalidad**	**Nivel de estudios**	**Situación sociolaboral**	**Fecha del último parto**	**Número de partos anteriores**	**Seguimiento médico**	**Observaciones**
Nº1	25	Española	B.U.P.	Operaria en fábrica	05/10/2006	0	Centro público y privado	Amniocentesis
Nº2	25	Española	E.S.O.	Ama de Casa	30/10/2006	2	Centro público	
Nº3	26	Española	Formación Profesional I	Desempleada	04/12/2006	1	Centro público	
Nº4	25	Española	Formación Profesional I	Esteticista	03/10/2006	1	Centro público y privado	
Nº5	18	Española	E.S.O.	Limpiadora	26/10/2006	0	Centro público	
Nº6	20	Española	E.S.O.	Limpiadora	21/02/2007	0	Centro público	
Nº7	25	Española	Graduado Escolar	Camarera	05/01/2007	0	Centro público	
Nº8	21	Española	E.S.O.	Desempleada	14/10/2006	1	Centro público	

Grupo focal de Badajoz: mujeres de 27 a 34 años

Participante	Edad	Nacionalidad	Nivel de estudios	Situación sociolaboral	Fecha del último parto	Número de partos anteriores	Seguimiento médico	Observaciones
Nº1	27	Española	ESO	Militar (soldado profesional)	29/03/2007	0	Centro concertado y privado	
Nº2	30	Española	Graduado Escolar	Desempleada	21/12/2006	0	Centro público	
Nº3	33	Española	Graduado Escolar	Ama de Casa	22/12/2006	0	Centro público	
Nº4	29	Española	Graduado Escolar	Dependienta	30/11/2006	0	Centro público	
Nº5	28	Española	ESO	Limpiadora	31/12/2006	1	Centro público	
Nº6	28	Española	ESO	Peluquera	23/01/2007	2	Centro público	
Nº7	34	Española	Graduado Escolar	Ama de Casa	25/01/2007	4	Centro público	
Nº8	30	Española	BUP	Auxiliar Administrativa	02/12/2006	0	Centro público	

Grupo focal de Madrid: mujeres de alto riesgo por antecedentes previos y/o familiares

Participante	Edad	Nacionalidad	Nivel de estudios	Situación sociolaboral	Fecha del último parto	Número de partos anteriores	Seguimiento médico	Observaciones	Antecedentes
Nº1	30	Española	Licenciada en Ciencias de la Comunicación	Ama de Casa	06/10/2006	0	Centro público y privado	Hijo con síndrome de Down diagnosticado en ecografía semana 20 Negativa a la amniocentesis	Familiares (hermano del marido fallecido con síndrome de Down)
Nº2	31	Española	Licenciada en CC. Económicas	Administrativa	23/07/2005	0	Centro público		Familiares (hermana del marido con SD)
Nº3	35	Española	Licenciada en CC. Químicas	Técnica en consultoría	13/12/2004	0	Centro público y privado	Amniocentesis	Familiares (hermano del marido fallecido con SD)
Nº4	26	Española	Formación Profesional II	Dependienta		0	Centro público y privado	Amniocentesis con diagnóstico de síndrome de Down e interrupción voluntaria del embarazo	Familiares (hermana y sobrino con SD)
Nº5	29	Española	Licenciada en Económicas	Técnica en consultoría	16/03/2007	1	Centro privado	Amniocentesis en los dos embarazos	Familiares (hermano del marido con SD)

English summary

Objective 1

INTRODUCTION: The current information on screening and prenatal diagnosis of the most common chromosomal disorders, primarily Down's syndrome (DS), in Spain is limited and demonstrates a degree of variability. OBJECTIVE: To describe the current status of screening and prenatal diagnosis of DS in the Spanish autonomous communities. METHOD: Cross comparative study of the screening and prenatal diagnosis published programmes in force in the Spanish autonomous communities (n=19). The websites of the Departments of Health were consulted (April 2007) and telephone interviews took place (May-June 2007). Evidence tables were created, with a descriptive analysis. RESULTS: Only 4/19 Spanish autonomous communities (21%) possessed a published screening and prenatal diagnosis programme (Andalusia, Asturias, Catalonia and La Rioja). In 12/19 (63.2%), no published programmes existed and no data was available for the 3 remaining autonomous communities (15.8%) (Castilla-La Mancha, Ceuta and Melilla). Three of the 4 programmes available (published) recommend combined first-trimester screening for expectant mothers, regardless of their age. Data from the others is heterogeneous and incomplete, making it impossible to draw comparisons. Nevertheless, the woman's age remains the criterion for prescribing invasive tests in some autonomous communities. The current situation versus that of 2002 indicates that only La Rioja has improved, since it currently possesses a programme. However, the data obtained has failed to confirm whether the four programmes that existed in 2002 still do so today. CONCLUSIONS: There is no clear strategy regarding screening and prenatal diagnosis in most Spanish autonomous communities. A significant lack of written information sources has been noted, and the data obtained via telephone has not improved the quality therein. It is therefore considered urgent to establish/update programmes for screening and diagnosing the most common foetal chromosomal disorders, particularly DS, in those autonomous communities where programmes do not exist or are obsolete. It is also recommended that the scientific evidence available is considered, particularly the opinions of Spanish experts and patients, when establishing the objectives of this National Health System project.

Objective 2

INTRODUCTION: Since the 1990s non-invasive methods, including serum and ultrasonography markers analysis allows a 60-70% of Down's Syndrome (DS) diagnosis, have been identified, and the practice of using age cut-offs to

determine to offer women an invasive diagnostic testing has been challenged. A dazzling series of non-invasive options for trisomy are now available. OBJECTIVE: To assess the effectiveness and safety of the different approaches to Down's Syndrome prenatal screening using ultrasonography and serum markers.METHODS: A systematic literature search was carried out using scientific databases and international institutions web pages between April 2003 and March 2007. There were selected original papers that compared the performance of different approaches to DS prenatal screening. Main outcome measures to assess effectiveness were the False Positive Rate for a 90% Detection Rate (for each method screening performance) and safety was assessed with the number of fetal losses due to amniocentesis or chorionic villi sampling in 100.000 women screened.RESULTS: Ten different methods of DS prenatal screening have been identified. For a 90% given detection rate, the Integrated Test with cross-trimester marker ratios achieves the lowest False Positive Rate and the lowest fetal losses being the most effective and safety option. The sequential screening also offers good results in effectiveness and safety, and it provides early results for the highest risk patients in the first trimester.

CONCLUSIONS: The methods that include markers of the first one and second trimester are most effective and safe. Nevertheless, to decide the prenatal screening policy to implement, we have to assess not only effectiveness and safety but cost-effectiveness and women's preferences and values.

Objective 3

INTRODUCTION: The economic repercussions of a screening programme of the population in a specific health system are a major issue and should be taken into consideration in decision-making processes within the context of health planning. OBJECTIVES: Carry out a cost effectiveness analysis of the implementation of remedial screening for Down Syndrome (SD), considering the Spanish State as a geographical framework through the calculation of the following estimators: a) Overall cost of the programme for a sample of 100,000 pregnant women and a prevalence of DS of 25/10,000 gestations (EUROCAT, 2006) and b) Cost per case of confirmed DS. METHODOLOGY: This cost-effectiveness analysis has been based on the method published in the SURUSS study (Serum, Urine and Ultrasound Screening Study). The strategies to be examined in this economic analysis were selected in accordance with information on the effectiveness and safety of the different tests provided by a previously conducted systematic review. Assumptions: a) Nuchal translucency does not make a habitual prenatal assessment of gestation more expensive as this already includes the first-quarter echograph;

b) 100% of pregnant women would be willing to take part in the screening programme; c) 90% of women in whom the screening indicates a high risk of pregnancy with DS accept the invasive diagnostic test (amniocentesis); d) 99% of pregnant women in whom amniocentesis confirms the DS diagnosis decide to abort; e) the diagnostic test used in the amniocentesis and the risk of foetal loss associated with this is 0.9%. RESULTS: a) The alternatives that represent a lower overall implementation cost are the Contingent Sequential Test, Stepwise Sequential Screening and the first -quarter Sequential Test, which uses anomalous duct flow and tricuspid insufficiency as echograph markers, with a cost of 2,513,905, 3,378,944, 3,410,800 y 3,414,329 respectively; b) in the cost effectiveness analysis, and considering an overall detection rate of 90%, the strategy considered the most cost-effective is the Contingent Sequential Test followed by first-quarter Sequential Tests that use anomalous duct flow and tricuspid insufficiency as echograph markers with a cost of 12,434 euros, 16,105 euros and 16,555 euros respectively per confirmed case of DS. CONCLUSIONS: The Contingent Sequential Test offers the best cost-effectiveness ratio and intermediate diagnostic performance. Of the alternatives analysed, the Combined Test involves a higher overall cost of implementation and is the least cost-effective, with a cost of €5,617,361 and €27,740 per confirmed DS, respectively.

Objective 4

|INTRODUCTION AND OBJECTIVES: Historically the mother's age has, almost exclusively, been the only criteria used in the prenatal screening of foetal chromosomopathy, along with the family and clinical background of the pregnant woman. Nevertheless, technological advances that have taken place over the past three decades, in all fields, have also altered the panorama with respect to prenatal screening. The introduction of serum and sonograms markers which together form a wide range of screening models constitutes a whole new frame of reference. Numerous theoretical models and a vast amount of research which to a greater or lesser degree of success; can be adapted to current clinical practice. A single, uniform screening system covering the whole of the country does not exist within the Spanish NHS, a question which is closely tied to the various spheres of responsibility in health matters which are a direct result of the semi-federal or "autonomous" system of regional government in place in Spain. Within the framework of the development of a Quality Control Programme to be implemented in the National Health System, the need has arisen to improve knowledge of the current prenatal screening situation in Spain and to highlight the barriers that exist which impede the implementation of the deferent screening strategies which currently coexist within the country. As a part of the AATRM

countrywide research project, this document seeks to provide the answers to this last question. With the sole aim in mind of providing this response to the issue that has been raised, it has been decided to use a Focus Group approach. Over the following pages, we aim to reconstruct the work that has been jointly undertaken by a group experts who are specialists in the field of chromosomopathy screening, based on the following criteria: be an expert in one of the various specialities linked to the prenatal screening of foetal chromosomopathy, belong to a pertinent scientific and/or medical society which is relevant to this area and ensure the diversity of geographical representation from Spain's regions. METHODS: From the meeting (only one), round about two and a half hours, in terms of results, the group of experts showed great unity throughout their contributions, which only varied in order to offer key alternatives linked to that member's particular speciality. In structuring their discourse, they tended to use as it basis a description of clinical practice in order to best approach the generic barriers which hinder implementation. RESULTS: They firstly expressed their consensus in highlighting the distance that exists between the ideal – clinical theory in other words – and current clinical practice. Not all screening models have the same capacity for adaptation on a day-to-day basis within hospitals and heath centres. Thus, whilst an integrated screening system is considered to be perfect in an abstract sense, this would not appear to be the most suitable model from a reasonable, practical point of view, in terms of implementation. As a consequence of this view, rather than propose a specific screening model, the experts deemed it to be more appropriate to draw up a series of minimum recommendations regarding screening practices which allow the implementation of criteria of quality which are both necessary and should be insisted upon in any screening model. Once again speaking with one voice, those present repeatedly expressed their desire to generalise the prenatal screening of foetal chromosomopathy process in the first three months of pregnancy, although, on a theoretical level, the integrated screening model is the one which is considered to e ideal (providing a combination of serum and sonograms markers during the first and second months.) The group identified obstacles from a wide range of perspectives: legal and administrative, functional, emotional and economic. Whilst attention throughout the meeting was centred on the first three of these focal points, the economic factor was an underlying element throughout, as was the call to the relevant powers that be and administrative bodies to come up with workable solutions to the problems that had been raised. CONCLUSIONS: The drawing up of a series of minimum recommendations and the coordination of all those involved in the process - agencies, scientific societies and specialists – was deemed to be of fundamental importance in order to ensure the implementation of a quality control programme for screening throughout Spain.

Objective 5

INTRODUCTION: To implant a prenatal screening program for chromosomopathies within the National Health Care System it is necessary to have exhaustive information on the perceptions, attitudes, lifestyles and opinions of the population to whom it is targeted. The majority of investigations carried out up to date on this subject have been done with quantitative methods, generally using structured questionnaires. Qualitative investigation, due to its characteristics, constitutes the most effective investigation instrument for revealing public opinions, attitudes and preferences and how they are formed. OBJECTIVE: Assess opinions, perceptions and preferences of Spanish women regarding the screening program for prenatal chromosomopathies. METHODS: The population under study is women resident in Spain, 18 years of age or older, in reproductive age. Six focal groups were formed, 5 of these integrated by women without a family history of chromosomopathies and 1 specific of women with familiar chromosomopathies. The investigation was carried out within the months of April and June of 2007. RESULTS: There was a high level of acceptance for the chromosomopathies prenatal screening program in general. Women preferred the strategy based on tests carried out on the first and second trimester of pregnancy. The reasons given for this choice were based on the lower number of false positive results and in consequence the lower rate of fetal losses derived from these, and these opinions were independent of women´s age or study level. Given the importance of these aspects women gave less relevance to the less time available for decision making. A detection level of 90% was regarded by consensus as the most idoneous one. The majority of women would accept undergoing invasive techniques after screening if it was recommended. Women with a family history of Down Syndrome prefer to undertake directly tests that con diagnose foetal dysmorphologies with a high degree of certainty. CONCLUSIONS: Spanish women are practically all in accordance with the implementation of a National program of prenatal screening for chromosomopathies. They stress the importance of assessing the reduction of unnecessary invasive procedures. The physicians personal recommendation is another important element in the decision making process of pregnant women.

9 788439 378884

P.V.P.: 6 euros

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

www.msc.es