

446 **D. Ramos-Corpas^a**
J.C. Santiago^b
M. Gallo^c
A. Salamanca^b

Cribado del síndrome de Down en Andalucía: se precisa una estrategia más eficaz

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla. España.

^bUnidad de Medicina Fetal. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

^cUnidad de Diagnóstico Prenatal. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga. España.

Correspondencia:

Dr. J. C. Santiago Blázquez.
Unidad de Medicina Fetal. Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Avda. Fuerzas Armadas, 2. 18012 Granada. España.
Correo electrónico: juanc.santiago.sspa@juntadeandalucia.es

Fecha de recepción: 10/5/04

Aceptado para su publicación: 22/6/04

Screening for Down syndrome in Andalusia (Spain). A more effective strategy is required

RESUMEN

Se analiza el grado de implantación de las estrategias de cribado del síndrome de Down en Andalucía en el año 2002 y sus correspondientes resultados, a partir de las cifras y datos estadísticos publicados por agencias oficiales. La prevalencia de recién nacidos con síndrome de Down en Andalucía durante el año 2002 es una de las mayores de España y se sitúa entre las mayores de Europa. El impacto del diagnóstico prenatal del síndrome de Down en Andalucía ha sido mínimo, y la prevalencia al nacimiento es similar a la que se daba antes de la despenalización de la interrupción voluntaria del embarazo. La proporción de gestantes de 35 años o más (18,78%) hace que sea inaceptable continuar basando la estrategia de detección exclusivamente en la edad materna. Entre las estrategias en uso actualmente en Andalucía, el test combinado sería la que presentaría un mejor índice costo-eficacia. Estos datos deberían hacer tomar conciencia a las autoridades sanitarias andaluzas de la necesidad de

promover la difusión de estrategias modernas de detección que permitan diagnosticar eficazmente el feto afectado de síndrome de Down.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Down. Andalucía. Diagnóstico prenatal. Prevalencia.

ABSTRACT

We analyzed the extent to which screening for Down syndrome was implemented in Andalusia in 2002, as well as its results based on the figures and statistical data published by official agencies. The prevalence of newborn infants with Down syndrome in Andalusia in 2002 was one of the highest in Spain and was among the highest in Europe. The impact of prenatal diagnosis of Down syndrome in Andalusia was minimal and the prevalence was similar to that before abortion was

legalized. Because of the proportion of pregnant women aged 35 years or more (18.78%), detection strategies cannot continue to be based exclusively on maternal age. Among the strategies currently used in Andalucía, the most effective would be the combined test. These data should make the Andalusian health authorities aware of the need to promote the spread of modern detection strategies that would allow effective prenatal diagnosis of Down syndrome.

KEY WORDS

Down syndrome. Andalusia. Prenatal diagnosis. Prevalence.

INTRODUCCIÓN

La Health Technology Assessment (Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria) del Reino Unido ha publicado recientemente los resultados del SURUSS¹, cuyas conclusiones han puesto de manifiesto la efectividad, la seguridad y el costo-eficiencia de las actuales estrategias de cribado del síndrome de Down, con las que se pueden obtener tasas de detección del 85% con índices muy reducidos de falsos positivos, y por tanto con una reducción sustancial de la necesidad de realización de técnicas diagnósticas invasivas con sus consiguientes efectos indeseables.

El objetivo de este trabajo es analizar la situación al año 2002 en Andalucía en cuanto al grado de implantación de estrategias de cribado de síndrome de Down y sus correspondientes resultados, a partir de las cifras y datos estadísticos publicados por agencias oficiales.

CÁLCULO DE CASOS ESPERADOS DE SÍNDROME DE DOWN EN ANDALUCÍA

En las estrategias de cribado del síndrome de Down es habitual calcular el riesgo relacionado con la edad materna en base a estudios realizados en época anterior a la implantación de técnicas de cribado, ya que actualmente la cifra real quedaría desvirtuada por la elección de la interrupción volunta-

ria del embarazo en los casos diagnosticados. Posiblemente las tablas de riesgo de uso más generalizado siguen siendo en la actualidad las publicadas por Cuckle et al². Estas tablas de riesgo según la edad materna en el momento del parto nos permiten calcular la cifra total de casos esperados de síndrome de Down en una población dada, sumando los riesgos individuales dependientes de la edad en el momento del parto de cada una de las madres.

Siguiendo al Instituto de Estadística de Andalucía, que publica en su web oficial las cifras de recién nacidos en Andalucía en el año 2002 respecto de la edad materna³, en dicho año nacieron en Andalucía 81.871 recién nacidos vivos, de los cuales el 18,78% nacieron de madres de 35 o más años, en tanto que el 6,41% lo hicieron de madres de 38 o más años (tabla 1).

Dado que el Instituto de Estadística de Andalucía aporta la edad materna de cada uno de los recién nacidos, podemos aplicar las tablas de riesgo de Cuckle y calcular el número de casos esperados de síndrome de Down. Así, hemos calculado (tabla 2) que en Andalucía cabría esperar el nacimiento de 157 niños afectados de esta cromosomopatía en 2002, de los cuales el 52,36% (unos 82) nacerían de madres de edad igual o superior a 35 años y el 31,26% (unos 49) lo harían de madres de edad igual o superior a 38 años.

Tabla 1 Número de nacidos vivos en Andalucía en 2002 en función de diferentes grupos de edad materna

Grupos de edad materna	Número de nacimientos	%
< 35 años	66.495	81,21%
≥ 35 años	15.376	18,78%
≥ 38 años	5.254	6,41%
Total	81.871	100%

Datos del Instituto de Estadística de Andalucía.

Tabla 2 Cálculo de casos de síndrome de Down esperados por grupos de edad materna

Grupos de edad materna	Casos esperados	%
< 35 años	74,99620	47,63
≥ 35 años	82,4423	52,36
≥ 38 años	49,2219	31,26
Total	157,4385	100

448 Hay que señalar que en la mayoría de estudios con seguimiento posterior es habitual que el cálculo de casos esperados realizado de esta manera se vea superado por los casos reales, por lo que la cifra obtenida es posible que esté realmente subestimada.

PREVALENCIA DEL SÍNDROME DE DOWN EN ANDALUCÍA

En Andalucía no existe, desgraciadamente, un registro regional de malformaciones congénitas. Sin embargo, el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) sí recoge la prevalencia de los casos de recién nacidos vivos con síndrome de Down comunicados por los hospitales andaluces listados en la tabla 3. Así, en su memoria de 2002⁴, el ECEMC recogió los datos basados en 8.526 recién nacidos, que suponen un 10,41% del total de recién nacidos en Andalucía.

Estos datos presentan algunas limitaciones metodológicas declaradas por sus propios autores, tales como, por proceder los datos de hospitales básicos, las cifras de prevalencia podrían estar subestimadas, por el efecto de que muchos embarazos de riesgo se envían a hospitales de referencia que no han participado en la encuesta⁴; o que la cifra de prevalencia en mujeres mayores de 35 años podría estar sobrestimada, ya que en muchos de estos casos se ha ofrecido técnica de cribado, y por tanto podrían haber solicitado la interrupción voluntaria del embarazo⁵.

Una publicación reciente⁶ que analiza el registro de altas hospitalarias, denominado CMBDA (Conjunto Mínimo Básico de Datos de Andalucía), sugiere que la prevalencia del síndrome de Down al nacimiento en Andalucía en el año 2000 fue del 5 por 10.000 nacimientos, cifra muy inferior a la observada por el ECEMC para 2002. Sin embargo, el CMBDA recoge que en el año 2002 hubo en Andalucía 84 recién nacidos con síndrome de Down que llegaron vivos al tercer día de vida, lo que supone una prevalencia de 10,25 por 10.000, a los que habría que añadir los fallecidos durante los 2 primeros días de vida. El hecho de que el CMBDA sólo recoja los casos vivos que requieren hospitalización, junto con la finalidad de dicho registro, más de tipo administrativo que clínico o científico, su desigual implantación, y otras cuestiones metodológicas, pueden explicar las enormes diferencias que sus datos

Tabla 3 Hospitales andaluces participantes en la encuesta del ECEMC en 2002⁴

Hospital General Básico de Antequera (Málaga)
Hospital S.A.S. de la Línea de la Concepción (Cádiz)
Hospital Infanta Margarita. Cabra (Córdoba)
Hospital Naval de San Carlos. San Fernando (Cádiz)
Hospital General Básico. Motril (Granada)
Hospital de Puerto Real (Cádiz)
Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda (Jaén)
Hospital La Inmaculada. Huerca-Overa (Almería)

Tabla 4 Prevalencia del síndrome de Down en los hospitales del ECEMC en las distintas comunidades autónomas⁴ (2002)

Región	Prevalencia × 10.000 recién nacidos vivos
La Rioja	15,66
Andalucía	15,25
Canarias	13,91
Cantabria	13,61
Principado de Asturias	13,76
Comunidad de Madrid	10,08
Cataluña	9,53
Castilla y León	9,09
Región de Murcia	7,66
Galicia	5,95
Islas Baleares	5,92
Castilla-La Mancha	5,57
Comunidad Valenciana	4,83
Extremadura	3,46
País Vasco	2,75
Aragón	0
Comunidad Foral de Navarra	—
Media	8,20

presentan entre años tan próximos y con respecto al ECEMC.

Según los datos del ECEMC, Andalucía, con una prevalencia de 15,25 casos por 10.000 recién nacidos vivos, se coloca a la cabeza de las comunidades autónomas españolas, únicamente por detrás de La Rioja, en cuanto a prevalencia de esta trisomía, y muy por encima de la media española, cifrada en 8,20 por 10.000 (tabla 4).

Además, de los datos del ECEMC también se desprende que la prevalencia al nacimiento de este defecto cromosómico en Andalucía se ha mantenido prácticamente constante en los últimos 23 años (tabla 5), en tanto que a nivel estatal esta prevalencia

Tabla 5 Evolución de la prevalencia del síndrome de Down en Andalucía en los últimos 23 años en relación con el conjunto del país, en los hospitales incluidos en el ECEM⁴

Años	1980-1985	1986-2001	2002
Andalucía	15,37	14,55	15,25
Media española	14,78	11,73	8,20

mantiene una tendencia claramente descendente. Si tenemos en cuenta que en los años 1980-1985 no era posible la interrupción voluntaria del embarazo, y que por lo tanto la prevalencia de aquellos años puede considerarse como “basal” para la población estudiada⁴, no queda otra opción que concluir que en Andalucía el diagnóstico prenatal está produciendo unos resultados paupérrimos en cuanto a detección del síndrome de Down.

Por otro lado, el EUROCAT⁷ publica las tasas de prevalencia de síndrome de Down en algunas otras regiones europeas, que hemos recogido en la tabla 6, aunque referidas al año 2001. Tras su análisis, la situación de Andalucía respecto al cribado del síndrome de Down aparece mucho más dramática y lamentable, pues únicamente nos superan en prevalencia al nacimiento las regiones irlandesas (donde está prohibida la interrupción voluntaria del embarazo) y la isla de Malta.

CÁLCULO DE LA TASA DE DETECCIÓN

Con fines puramente especulativos, podemos extrapolar los datos del ECEMC a toda la población de Andalucía para concluir que, durante 2002, se habría producido en Andalucía el nacimiento de 126 recién nacidos con síndrome de Down (redondeando 125,8) (número total de nacidos [81.871] × prevalencia [15,25 por 10.000] = 125,8).

Si restamos esta cantidad al número de casos de recién nacidos con síndrome de Down esperados para la población de madres andaluzas según su riesgo por edad en el momento del parto, obtendríamos que se habrían detectado un máximo de 31 o 32 nacimientos (157,4385 – 125,8 = 31,6385) cuyos embarazos se habrían interrumpido. Esta cifra representa una tasa de detección de únicamente el 20,09% considerada en el momento del parto, cifra demasiado

Tabla 6 Prevalencia del síndrome de Down en los distintos registros poblacionales europeos incluidos en el estudio EUROCAT⁷ (2001)

Región	Prevalencia × 10.000 recién nacidos vivos
Dublín (Irlanda)	20,9
Malta	20,6
Cork and Kerry (Irlanda)	16,31
Polonia	13,43
País Vasco (España)	12,98
North Thames (Reino Unido)	12,69
Zagreb (Croacia)	10,47
Saxony-Anhalt (Alemania)	10,46
Caris Gales (Reino Unido)	10,39
Norte de Holanda	10,25
Odense (Dinamarca)	9,23
Noreste de Italia	9,03
Wessex (Reino Unido)	8,09
Amberes (Bélgica)	7,5
París (Francia)	7,27
Estiria (Austria)	6,96
Vaud (Suiza)	6,88
Hainaut (Bélgica)	6,44
Emilia Romagna (Italia)	5,75
Toscana (Italia)	5,30
Asturias (España)	4,39
Sur de Portugal	3,84
Media	10,79

pequeña aun teniendo en cuenta que, dada la mayor incidencia de fetos afectados de cromosomopatías en el primer y segundo trimestres del embarazo, la tasa de detección real podría ser algo mayor.

ESTRATEGIAS DE CRIBADO USADAS ACTUALMENTE EN ANDALUCÍA

En los hospitales públicos de Andalucía se realizan actualmente 4 diferentes estrategias de cribado para el síndrome de Down:

1. Estrategia A. Proponer técnica invasiva a todas las mujeres de edad igual o superior a 38 años.
2. Estrategia B. Proponer técnica invasiva a todas las mujeres de edad igual o superior a 35 años.
3. Estrategia C (“doble test”). Cribado en función del cálculo del riesgo dependiente de la edad materna y de los resultados de análisis serológicos de β -hCG libre y alfafetoproteína en suero materno en el segundo trimestre de la gestación.

Tabla 7 Resultados de diferentes estrategias de cribado en uso en Andalucía de acuerdo con datos poblacionales de 2002 (sobre 157 casos esperados de síndrome de Down)

Tipo de cribado	Falsos positivos (%)	Número de técnicas invasivas	Tasa de detección	Número de casos detectados	Número de técnicas invasivas por caso detectado	Número de abortos secundarios (por caso detectado)	Número de recién nacidos con síndrome de Down
Edad materna \geq 38 años	6,41	5.254	31,26%	49	107	52 (0,49)	108
Edad materna \geq 35 años	18,78	15.376	52,36%	82	187	154 (1,87)	75
Doble test	5 ^a	4.094	54% ^a	85	48	41 (0,85)	72
Test combinado	6,1 ^b	4.994	85% ^b	133	38	50 (0,37)	24

^aTasas de falsos positivos y tasas de detección obtenidas de la referencia 9.^bTasas de falsos positivos y tasas de detección obtenidas de la referencia 1.

4. Estrategia D (“test combinado”). Cribado en función del cálculo del riesgo dependiente de la edad y de los resultados de análisis serológicos maternos de β -hCG y PAPP-A, y medida ultrasonográfica de la translucencia nuchal en el primer trimestre de la gestación.

Un análisis de los resultados que se obtendrían en Andalucía con cada una de estas 4 estrategias en caso de que se hubieran aplicado universalmente en 2002, arrojaría los resultados que se presentan en la tabla 7. El cálculo de las cifras de técnicas invasivas necesarias para conseguir la tasa de detección referida en la tabla para el “doble test” y el “test combinado” se ha derivado de las estimaciones publicadas por el estudio SURUSS del Reino Unido^{1,9}. Para las otras estrategias se han barajado cifras reales obtenidas del Instituto Andaluz de Estadística comentadas arriba.

Número de técnicas invasivas

El número de técnicas invasivas a realizar adquiere una importancia fundamental a la hora de diseñar cualquier estrategia de cribado de cromosomopatías, pues de este parámetro depende el número de pérdidas fetales de fetos no afectados como consecuencia de la propia técnica invasiva, que se ha estimado en un 1% para la amniocentesis⁸.

Como se observa en la tabla 7, el número de técnicas invasivas necesarias para cada una de las estrategias analizadas varía desde 4.094 para el do-

ble test hasta 15.376 para la estrategia B (mujeres mayores de 35 años). En este último caso se podrían perder hasta 154 fetos no afectados, lo que supone casi 2 (1,87) fetos sanos por cada Down detectado.

Sin embargo, la estrategia que permite una menor tasa de pérdidas fetales por cada caso detectado es el test combinado, con 0,37, lo que supone casi una pérdida de 1 feto sano por cada 3 Down detectados.

Número de casos detectados

A pesar de haber basado los cálculos en estimaciones que no son precisamente las más optimistas de la bibliografía¹, el test combinado supera con creces cualquier otra técnica de las analizadas, pues permitiría la detección de 133 de los 156 posibles casos de síndrome de Down que llegarían al momento del parto.

Costo-eficiencia

Según se desprende de datos publicados¹, la estrategia de cribado con mejor relación coste-eficiencia sería aquella que consiguiera una mayor tasa de detección con el menor número de técnicas invasivas necesarias, pues son las propias técnicas invasivas y sus consecuencias (fundamentalmente abortos) las que tienen un mayor impacto en el coste total del cribado.

Sin duda ninguna, a la vista de los datos de la tabla 7, la estrategia con mejor relación coste-eficiencia estaría representada por el test combinado, que consigue el mayor número de detecciones con la menor relación de técnicas invasivas necesarias por cada caso detectado (38 respecto a 187 de la estrategia B).

Por tanto, las estrategias basadas exclusivamente en la edad materna están obsoletas, bien porque requieren en nuestra población la realización de un número inaceptable de técnicas invasivas (si se realizan a partir de los 35 años), o bien porque permiten la detección de un número demasiado exiguo de

casos de Down (si se realizan a partir de los 38 años). Entre las estrategias basadas en la edad materna conjuntamente con determinaciones séricas maternas (doble test), o éstas combinadas con las sonográficas (test combinado), es precisamente el test combinado el que obtendría la mayor reducción de nacimientos de recién nacidos afectados de síndrome de Down, con una menor proporción de técnicas invasivas necesarias por cada caso de Down detectado (y, por tanto, con menor proporción de pérdidas de fetos sanos), y con mejor balance costo-eficiencia.

451

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 Technology Assessment* 2003;7:1-77.
2. Cuckle H, Wald N, Thompson S. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:387-402.
3. Instituto de Estadística de Andalucía. Nacimientos de madres residentes en Andalucía por provincia, estado civil y edad de la madre. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadistica/>
4. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 23 años (período 1980-2002). *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología*, serie V, n.º 2, 2003; p. 60-100.
5. Martínez-Frías ML, Gómez-Ullate J, Valdor C, Bermejo E. Significado de las cifras de frecuencia de defectos de tubo neural y de síndrome de Down en recién nacidos, corregidas y no corregidas por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. *Progr Obstet Ginecol* 2000;43:403-9.
6. Bedoya JM, Cayuela A, Vigil A. Anomalías congénitas en Andalucía según el CMBDA del año 2000. Consideraciones para el diagnóstico prenatal precoz. *Progr Diag Trat Prenat* 2003;15:190-9.
7. EUROCAT Website Database [datos actualizados a 17/12/2003]. University of Ulster, 2003. Disponible en: <http://eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/report8tab.html>
8. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-93.
9. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *Health Technol Assess* 1998;2:1-112.