

# Análisis de los costes y las consecuencias del diagnóstico de la rotura prematura de membranas pretérmino con AmniSure

Carlos Rubio-Terrés<sup>1</sup>, Sergio Fernández Penela<sup>2</sup>

<sup>1</sup>HEALTH VALUE. Madrid.

<sup>2</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Maternal La Paz. Madrid.

## Resumen

**Objetivos.** Comparar el coste y las consecuencias sanitarias de tres pruebas diagnósticas de la rotura prematura de membranas (RPM) no confirmada clínicamente: AmniSure, las pruebas habituales (medida del pH con nitrazina y/o cristalización en helecho del líquido amniótico) y ActimProm.

**Métodos.** Modelo farmacoeconómico de análisis de decisiones, para las siguientes variables: sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas, prevalencia de la RPM, costes sanitarios y probabilidad de aparición de complicaciones a consecuencia de los diagnósticos falsos negativos (muertes perinatales, colonización materna y del recién nacido por estreptococos del grupo B –EGB– u otras bacterias, meningitis y secuelas de la meningitis). Se analizó un caso básico, considerando los valores medios de las variables y se efectuaron análisis de sensibilidad simples univariantes.

**Resultados.** La probabilidad de obtener resultados falsos positivos y falsos negativos es mucho menor con AmniSure (1,2% y 5,9%) que con las pruebas habituales (pH con nitrazina: 16,3% y 34,2%; cristalización en helecho: 27,1% y 25,6%) y con ActimProm (13,0% y 8,8%). El coste por cada paciente diagnosticada mediante AmniSure, las pruebas habituales y ActimProm sería de 357 €, 598 € y 377 €, respectivamente, con menos de 26 semanas de gestación, de 378 €, 619 € y 398 €, respectivamente, con 26-34 semanas de gestación y, finalmente, de 336 €, 577 € y 357 €, respectivamente, con 35 o más semanas de gestación. Por tanto, el ahorro por cada paciente diagnosticada con AmniSure sería de 241 € en comparación con las pruebas habituales, y de 20,27 € en comparación con ActimProm. Los análisis de sensibilidad confirmaron la estabilidad del caso básico en la mayoría de los supuestos considerados, con ahorros por paciente diagnosticada con AmniSure que oscilaron entre 18 € y 608 € frente a las pruebas habituales y entre 2 € y 136 €, en comparación con ActimProm, con la única excepción del supuesto con los valores máximos de sensibilidad-especificidad, en cuyo caso ActimProm generaría un ahorro de 11 €. La menor probabilidad de resultados falsos negativos con AmniSure daría lugar a una reducción en el número de complicaciones en comparación con las pruebas habituales, evitándose aproximadamente 3 muertes

perinatales, 10 casos de meningitis por EGB y 2 secuelas (leves y/o moderadas) de la meningitis, por cada 1.000 diagnósticos realizados. Frente a ActimProm se evitaría 1 caso de meningitis por EGB.

**Conclusiones.** De acuerdo con el modelo, la mayor fiabilidad del diagnóstico de la rotura prematura de membranas pretérmino con AmniSure reduce considerablemente las complicaciones fetales y neonatales, con un menor coste por paciente.

**Palabras clave.** Rotura prematura de membranas, AmniSure, ActimProm, Test de nitrazina del pH vaginal, Test de cristalización en hehecho.

## Summary

**Objectives.** To compare the cost and healthcare consequences of three diagnostic tests for the premature rupture of fetal membrane (PROM) that has not been clinically confirmed: AmniSure, routinely used tests (pH measurement using nitrazine paper and/or amniotic fluid crystallization in fern-like patterns) and ActimProm.

**Methods.** Pharmacoeconomic decisions analysis model, for the following endpoints: sensitivity and specificity of the diagnostic tests, PROM prevalence, healthcare costs and probability of complications as a consequence of false-negative diagnoses (perinatal deaths, colonization of newborns and mothers by group B (GBS) streptococcus or other bacteria, meningitis and meningitis sequelae). A base case was analyzed, considering the mean endpoint values, while univariant sensitivity analyses were also performed.

**Results.** The probability of getting false-positive and false-negative results is much lower with AmniSure (1.2% and 5.9%, respectively) than with routinely used tests (pH with nitrazine paper: 16.3% and 34.2%; ferning: 27.1% and 25.6%) and with ActimProm (13.0% and 8.8%). The cost per patient diagnosed by AmniSure, routinely used tests and ActimProm would be €357, €598 and €377, respectively, with less than 26 weeks of gestation, €378, €619 and €398, respectively, with 26-34 weeks of gestation, and, finally, €336, €577 and €357, respectively, with 35 weeks of gestation or more. Thus, the saving per patient diagnosed with AmniSure would be €241 as compared to routinely used tests, and €20.27 as compared to ActimProm. Sensitivity analyses confirmed the stability of the base case in most of the possibilities considered, with savings per patient diagnosed with AmniSure ranging from €18 to €608 versus the routinely used tests and from €2 to €136, as compared to ActimProm, with the only exception of the possibility considering maximum sensitivity/specificity values, in which case the use of ActimProm would correspond to a saving of €11. The lower probability of false-negative results with AmniSure would generate a decrease in the number of complications as compared to the routinely used tests, avoiding approximately 3 perinatal deaths, 10 cases of meningitis by GBS and 2 (mild and/or moderate) sequelae of meningitis, per 1,000 diagnoses made. In contrast to ActimProm, 1 case of meningitis by GBS would be avoided.

**Conclusions.** According to this model, AmniSure's higher reliability for the diagnosis of the premature rupture of membranes reduces considerably fetal and neonatal complications, with a lower cost per patient.

**Key words.** Premature Rupture of Membranes, AmniSure, ActimProm, vaginal pH nitrazine test, Fern Test.

## Introducción

Se entiende por rotura prematura de membranas (RPM) la pérdida de integridad de las membranas ovulares antes del inicio del parto, con la consiguiente salida de líquido amniótico y la puesta en comunicación de la cavidad amniótica con el canal endocervical y con la vagina<sup>[1,2]</sup>. La frecuencia de la RPM oscila entre el 3% y el 18% de todas las gestaciones, siendo la causa de aproximadamente el 40% de los partos pretérmino y, como consecuencia, del 10% de la mortalidad perinatal<sup>[1]</sup>. Otras complicaciones frecuentes de la RPM son las infecciones maternas (corioamnionitis), fetales y neonatales, generalmente debidas a *Streptococcus agalactiae* o estreptococo del grupo B (EGB) así como la hipoxia y asfíxia secundarias al prolapso del cordón umbilical y/o al desprendimiento de la placenta<sup>[1-4]</sup>.

El diagnóstico de la RPM se basa en los datos que aportan la anamnesis y la exploración. La observación de la salida de líquido amniótico a través del cérvix o de los genitales externos, con la ayuda de la colocación de un espéculo, puede ser suficiente para confirmar la RPM<sup>[1,2]</sup>. Sin embargo, existen casos en los que el diagnóstico clínico puede ser dudoso. Dada la trascendencia del diagnóstico de RPM, que puede plantear actitudes que pudieran ser agresivas, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) recomienda asegurar bien el diagnóstico mediante pruebas adicionales<sup>[1]</sup>. Las más habituales son la medida del pH del líquido del fondo vaginal (basada en el hecho de que el pH vaginal es ácido [ $\leq 6$ ] y el pH del líquido amniótico es alcalino [ $> 7$ ] por lo que tiende a la alcalinización de la secreción en el caso de que haya RPM, con lo que el papel de nitracina vira a azul) y la cristalización en forma de hojas de helecho del líquido amniótico del fondo vaginal en un portaobjetos (cuyo fundamento es la cristalización del cloruro de sodio, el cual muestra un patrón común de imagen de hoja de helecho, si no está contaminado con sangre, orina o antisépticos)<sup>[1,5]</sup>. El problema de estas dos pruebas diagnósticas es su baja fiabilidad, con numerosos diagnósticos falsos positivos y falsos negativos<sup>[6,7]</sup>.

Actualmente se dispone de dos tests para el diagnóstico *in vitro* de la RPM: (i) AmniSure, basado en

la detección de la proteína PAMG-1 (microglobulina  $\alpha 1$  placentaria) humana presente en el líquido amniótico de las mujeres embarazadas y (ii) ActimProm, basado en la detección de IGFBP-1 (proteína transportadora del factor de crecimiento, similar a la insulina 1). Ambas pruebas han mostrado generalmente una mayor sensibilidad y especificidad que las pruebas habitualmente empleadas antes descritas (medida del pH y cristalización en helecho)<sup>[2,8]</sup>.

En España, se estima que la tasa de gestantes colonizadas por EGB es del 10%-20%, que un 40%-70% de sus recién nacidos son colonizados y que el 1%-3% tendrán una sepsis neonatal precoz por EGB<sup>[9-15]</sup>. La RPM prolongada (durante más de 12-18 horas), que puede ser debida a un diagnóstico falso negativo, aumenta el riesgo de colonización materna, fetal y neonatal por EGB<sup>[16-18]</sup>. En un estudio de la evidencia histológica de infección placentaria, el 10% de las pacientes presentaban infección 12 horas después de la RPM, el 30% en 24 horas, el 45% en 48 horas y el 48% en 72 horas<sup>[19]</sup>. Clínicamente, la infección se manifiesta entre las primeras horas y los 7 días de vida, en forma de sepsis, neumonía o meningitis, con una mortalidad, con cuidados neonatales óptimos, del 5%. Casi la mitad de los recién nacidos que sobreviven a la infección presentan secuelas neurológicas<sup>[13]</sup>.

El coste del parto vaginal con complicaciones mayores se estima, en euros del año 2007, en 1.753 €<sup>[20]</sup>.

De acuerdo con estas premisas, se planteó la realización de un estudio económico sanitario modelizado, con el objetivo de comparar el coste y los efectos sanitarios de tres pruebas diagnósticas de la RPM pretérmino no confirmada clínicamente: AmniSure, las pruebas habituales (medida del pH con nitracina y/o cristalización en helecho del líquido amniótico) y ActimProm<sup>[2]</sup>.

## Métodos

### Modelización

Se hizo un estudio de los costes y las consecuencias del diagnóstico de la RPM pretérmino mediante un modelo económico sanitario determinístico, entendido como un esquema teórico que permite hacer simulaciones de procesos sanitarios complejos y que es elaborado, siguiendo un protocolo previa-

mente establecido, mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos disponibles de sensibilidad, especificidad y costes de las pruebas diagnósticas comparadas<sup>[21]</sup>. Para ello, se efectuó un análisis de decisiones que se representa en la Figura 1, basado en un estudio previamente publicado<sup>[16]</sup>.

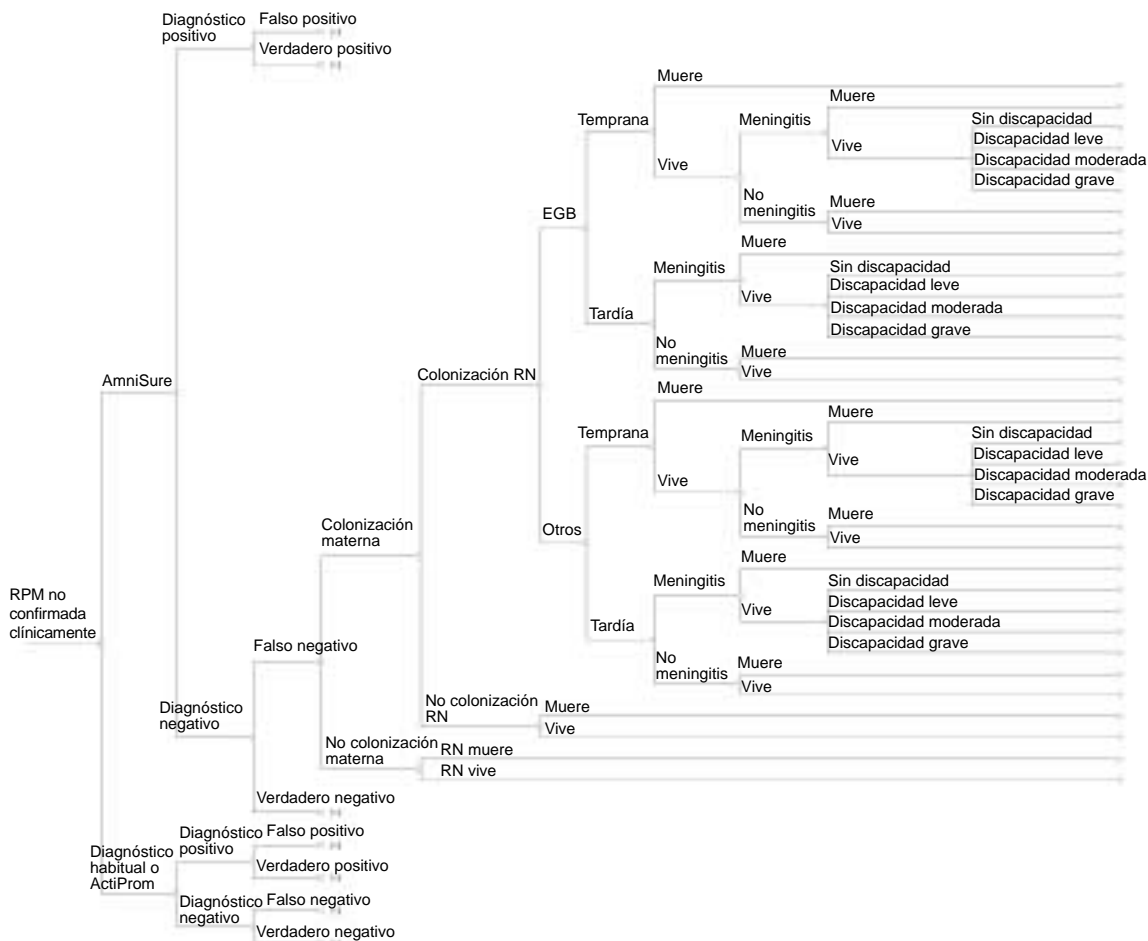
El modelo tuvo como objetivo representar la historia natural de la RPM. Se consideraron las siguientes variables: sensibilidad, especificidad y probabilidad de resultados falsos positivos o falsos negativos de las pruebas diagnósticas, prevalencia de la RPM, probabilidad de colonización materna o neonatal por EGB u otras bacterias, probabilidad de meningitis o

sepsis neonatal y de la aparición de secuelas (discapacidad leve, moderada o grave) en los supervivientes y, finalmente, probabilidad de muerte perinatal.

Se analizó un caso básico, considerando los valores medios de las variables y se efectuaron análisis de sensibilidad simples univariantes.

### Premisas del modelo

La paciente teórica modelizada es una mujer embarazada que acude al hospital con sospecha de RPM pretérmino y con un diagnóstico clínico dudoso que aconseja su confirmación mediante pruebas



**Fig. 1.** Análisis de decisiones del diagnóstico de la rotura prematura de membranas (RPM) no confirmada clínicamente. El signo (+) indica un subárbol colapsado idéntico al subárbol de los diagnósticos falsos negativos, que se representa completo. Abreviaturas: EGB: estreptococos del grupo B; RN: recién nacido; RPM: rotura prematura de membranas

diagnósticas adicionales. Se consideró que la frecuencia media de RPM es del 10,5% (entre el 3% y el 18%) de todas las gestaciones<sup>[1]</sup>.

La validez de las distintas pruebas diagnósticas de la RPM se estimó mediante una revisión sistemática de los estudios clínicos publicados<sup>[22-43]</sup>. Los resultados disponibles de sensibilidad y especificidad y las probabilidades de falsos positivos y falsos negativos, se resumen en las Tablas 1 y 2, respectivamente. En la comparación con las pruebas diagnósticas habituales (pH y cristalización) en el caso básico del análisis se consideró una distribución del 50% para ambas.

La evolución de los diagnósticos falsos negativos (Figura 1) y las probabilidades de aparición de complicaciones a consecuencia del retraso en el diagnóstico de la RPM, se obtuvieron a partir del estudio de Colbourn y cols.<sup>[16]</sup> y de estudios españoles. Las probabilidades de las complicaciones consideradas en el modelo son las siguientes: (i) colonización materna:

26,6% (IC del 95%: 17,9%-36,6%)<sup>[4,13,16,44-54]</sup>; (ii) colonización del recién nacido por EGB: 50,0% (IC del 95%: 37,6%-63,2%)<sup>[1,47,50-53,55]</sup>; (iii) colonización precoz (menos de 7 días de edad) del recién nacido por EGB: 14,3% (IC del 95%: 6,3%-29,4%)<sup>[16,56]</sup>; (iv) mortalidad por colonización precoz (menos de 7 días de edad) del recién nacido por EGB: 20,8% (IC del 95%: 13,3%-29,4%)<sup>[16]</sup>; (v) mortalidad perinatal por colonización tardía (más de 7 días de edad) del recién nacido por EGB: 5,9% (IC del 95%: 1,2-13,5%)<sup>[16,17,46]</sup>; (vi) mortalidad por meningitis o sepsis neonatal en el recién nacido debida a EGB precoz: 30,0% (IC del 95%: 7,3%-60,0%)<sup>[16,57]</sup>; (vii) mortalidad por meningitis o sepsis neonatal en el recién nacido debida a EGB tardía: 14,8% (IC del 95%: 4,4%-30,2%)<sup>[16]</sup>; (viii) secuelas neurológicas leves por la meningitis en el recién nacido: 19,6% (IC del 95%: 13,6%-26,4%)<sup>[16]</sup>; secuelas neurológicas moderadas por meningitis en el recién nacido: 12,9% (IC

**Tabla 1.** Estudios de validez de las pruebas diagnósticas de la rotura prematura de membranas

Pruebas	Sensibilidad	Especificidad	N Pacientes*	Referencias
AmniSure	98,9%	100%	203	22
	98,7%	87,5%	184	23
ActimProm	75%	97%	54	24
	74,4%	92,6%	78	25
	97%	100%	150	26
	83%	100%	75	27
	100%	94,7%	130	28
	95,3%	98,2%	31	29
	94,7%	93,3%	48	30
	70,8%	88,2%	99	31
	100%	89%	100	32
	90%	91%	120	33
	81%	71%	27	34
	43,2%	86,4%	85	35
	97%	97%	80	36
100%	92%	36	37	
86%	74%	49	38	
Medida del pH (Nitrazina)	97,5%	93,3%	104	39
	87%	—	46	40
	81,8%	83,3%	71	41
	90,7%	77,2%	31	29
	70%	97%	40	42
	97%	16%	80	36
	88,5%	43,8%	26	5
Cristalización en hehecho	51%-98%	70-88%	—	43
	62%	96%	49	38
	80,8%	43,8%	26	5

\* Con sospecha de rotura prematura de membranas.

**Tabla 2.** Probabilidades del árbol de decisión de la rotura prematura de membranas: falsos positivos y falsos negativos de las pruebas diagnósticas. Valores medios (mínimo y máximo) observados en los estudios clínicos.

Parámetros de invalidez	AmniSure	ActimProm	Medida del pH (Nitrazina)	Cristalización en hehecho
Falsos positivos	1,2% (1,1%-1,3%)	13,0% (0,0%-56,8%)	16,3% (2,5%-30,0%)	27,1% (2,0%-49,0%)
Falsos negativos	5,9% (0,0%-12,5%)	8,8% (0,0%-26,0%)	34,2% (3,0%-84,0%)	25,6% (4,0%-56,2%)

del 95%: 8,1%-18,7%)<sup>[16]</sup>; (ix) secuelas neurológicas graves por meningitis en el recién nacido: 6,1% (IC del 95%: 2,9%-10,4%)<sup>[16]</sup> y, finalmente, (x) mortalidad perinatal habitual por todas las causas: 0,4% (IC del 95%: 0,2%-2,6%)<sup>[58]</sup>. Todas las probabilidades utilizadas en el árbol de decisiones se refieren exclusivamente a las ocasionadas por la RPM, conforme al modelo publicado en *Health Technology Assessment*<sup>[16]</sup>.

La estimación de los recursos sanitarios (tipo y número) que se utilizan en la RPM se hizo a partir de las recomendaciones de la SEGO<sup>[1,2]</sup>. Se consideró que en todas las pacientes que acuden al hospital, además de realizar una historia clínica completa y una exploración obstétrica básica, se efectúan unas determinadas pruebas iniciales: una cardiotocografía basal y una ecografía obstétrica para valorar la cantidad de líquido amniótico, un hemograma completo, la determinación de la proteína C reactiva, un urocultivo y un cultivo vaginorrectal<sup>[1]</sup>. La duración del ingreso de las pacientes con sospecha de RPM, conforme a la presencia o ausencia de RPM, se estimó a partir del estudio poblacional de Furman y cols.<sup>[59]</sup> (Tabla 3). En el modelo, se asumió que en los diagnósticos positivos la paciente es sometida a las pruebas iniciales antes indicadas y se procedería al ingreso hospitalario con tratamiento conservador (26-34 semanas de gestación) o bien podría considerarse la interrupción del

embarazo (< 26 semanas de gestación) o la inducción del parto ( $\geq$  35 semanas de gestación)<sup>[1]</sup>. Si se decide prolongar la gestación, se realizarían controles periódicos de la gestante. En los tres primeros días, la cardiotocografía basal se repite dos veces al día, así como una vez al día el hemograma y la proteína C reactiva. En los días sucesivos, el test basal se sigue realizando diariamente y los análisis cada dos días<sup>[1]</sup>. Al mismo tiempo, se iniciaría una profilaxis antibiótica mediante ampicilina (2 g por vía intravenosa, cada 6 horas) más eritromicina (250 mg por vía intravenosa, cada 6 horas) durante 48 horas, seguida de 5 días de tratamiento con amoxicilina y eritromicina administradas por vía oral<sup>[1]</sup>. También se asumió que en los casos en los que sea necesario acelerar la maduración pulmonar fetal, se administra betametasona (12 mg diarios, durante dos días)<sup>[1]</sup>.

Respecto a los diagnósticos negativos, se asume que la paciente será enviada a su domicilio después de las pruebas iniciales, aconsejándole reposo y control ambulatorio. En el caso de los diagnósticos falsos negativos, se considera que la paciente regresará al hospital y será ingresada, lo que conllevaría los gastos indicados para los diagnósticos positivos, a los que se añadirían los gastos derivados de las posibles complicaciones relacionadas con las RPM prolongadas (infección fetal o neonatal, meningitis y secuelas neurológicas)<sup>[16-18]</sup>.

**Tabla 3.** Duración del ingreso, conforme a la presencia o ausencia de rotura prematura de membranas<sup>[59]</sup>.

Ítem	Diagnóstico positivo de RPM (N= 968)			Diagnóstico negativo de RPM (N= 4.692)		
	Medio	Mínimo*	Máximo*	Medio	Mínimo*	Máximo*
Intervalo Ingreso/parto						
Menos de 24 h	31%	45%	17%	66%	73%	59%
Más de 48 h	69%	55%	83%	34%	27%	41%
Intervalo parto/alta						
Menos de 72 h	33%	46%	20%	40%	52%	28%
Más de 72 h	67%	54%	80%	60%	48%	72%

\*  $\pm$  20% de la estancia de mayor duración (más de 48 horas y más de 72 horas).

Abreviaturas: RPM, rotura prematura de membranas.

El estudio se hizo desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS), por tanto sólo se consideraron los gastos sanitarios directos. Los costes sanitarios unitarios, que se presentan en euros del año 2007, se obtuvieron de los precios públicos de las Comunidades Autónomas<sup>[60-69]</sup> y de bases de datos españolas de costes sanitarios<sup>[70,71]</sup> o bien, en el caso de las pruebas diagnósticas, a partir de los precios comunicados o publicados por las compañías comercializadoras (Tabla 4).

## Resultados

### Diferencias en la validez de las pruebas diagnósticas

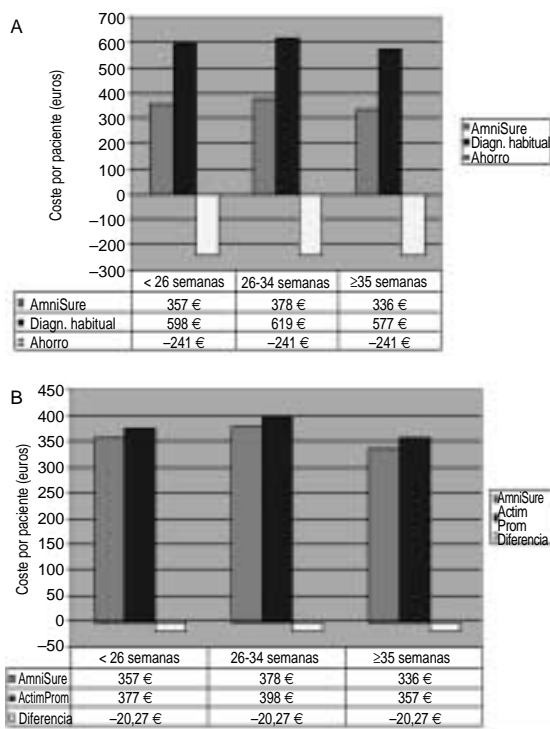
De acuerdo con la revisión sistemática efectuada, la probabilidad de obtener resultados falsos positivos y falsos negativos es mucho menor con AmniSure (1,2% y 5,9%) que con las pruebas habituales (pH con nitrazina: 16,3% y 34,2%; cristalización en hehecho: 27,1% y 25,6%) y con ActimProm (13,0% y 8,8%) (Tabla 2).

**Tabla 4.** Costes unitarios (€ de 2007)

Recurso	Medio	Mínimo**	Máximo**	Fuente, referencia
<i>Diagnóstico de RPM</i>				
AmniSure (10 tests)*	239,10	—	—	Laboratorios Rubió, SA
ActimProm (10 tests)*	127,97	—	—	Biotest diagnósticos, SL
Medida del pH (200 tiras)*	4,17	3,34	5,00	Auxilab, SL
Cristalización en hehecho	8,22	6,57	9,86	71
<i>Otras pruebas</i>				
Cardiotocografía basal	80,67	46,97	130,95	60-69
Ecografía obstétrica	38,45	18,76	52,10	60-69
Hemograma completo	2,90	1,33	4,47	60-69
Determinación de proteína C reactiva	8,84	3,83	18,11	60-69
Urocultivo	5,60	4,81	6,39	60-69
Cultivo vaginorrectal	1,57	1,26	1,88	60-69
<i>Antibióticos</i>				
Amoxicilina (500 mg, 24 comprimidos)	3,12	—	—	70
Amoxicilina-clavulánico (500/125 mg, 24 c)	6,79	—	—	70
Ampicilina (500 mg, 100 viales iny)	90,21	—	—	70
Eritromicina (250 mg, 24 caps)	2,93	—	—	70
Eritromicina (125 mg/ml, 50 ml)	2,62	—	—	70
<i>Corticoides</i>				
Betametasona (2 mg, 5 amp iny)	9,91	—	—	70
<i>Ingreso hospitalario</i>				
1 día en planta (Ginecología y Obstetricia)	347,46	246,94	564,53	60-69
1 observación de la evolución (sin ingreso)	118,77	117,70	119,84	60-69
<i>Complicaciones</i>				
Infección fetal (promedio PMC 6724 y 6725)	6.932,13	4.348,15	8.142,18	71
Meningitis (promedio PMC 3727 y 3728)	8.854,97	5.220,53	12.489,42	71
Discapacidad leve (audímetro)	2.659,58	2.127,66	3.191,49	71
Discapacidad intelectual moderada (coste mínimo del GRD 429)	3.334,27	2.667,41	4.001,12	71
Discapacidad intelectual grave (coste máximo del GRD 429)	10.980,44	8.784,35	13.176,53	71

\* PVP, incluido el 7% del IVA. \*\*  $\pm$  20% o los precios mínimos y máximos publicados.

Abreviaturas: GRD, Grupo Relacionado por el Diagnóstico; PMC, *Patient Management Categories*; RPM, rotura prematura de membranas.



**Fig. 2.** Diferencia de costes por paciente entre las pruebas diagnósticas de la rotura prematura de membranas (€ de 2007) según las semanas de gestación. Caso básico: **A)** AmniSure frente a las pruebas habituales de diagnóstico (pH con nitrazina y/o cristalización en hehecho del líquido amniótico); **B)** AmniSure frente a ActimProm

### Diferencia de costes

El coste por cada paciente diagnosticada mediante AmniSure, las pruebas habituales y ActimProm sería de 357€, 598€ y 377€, respectivamente, con menos de 26 semanas de gestación, de 378€, 619€ y 398€, respectivamente, con 26-34 semanas de gestación y, finalmente, de 336€, 577€ y 357€, respectivamente, con 35 o más semanas de gestación (Figura 2). Por tanto, el ahorro por cada paciente diagnosticada con AmniSure sería de 241€ en comparación con las pruebas habituales, y de 20,27€ en comparación con ActimProm.

Los análisis de sensibilidad confirmaron la estabilidad del caso básico en la mayoría de los supuestos considerados, con ahorros por paciente diagnosticada con AmniSure que oscilaron entre 18€ y 608€ frente a las pruebas habituales y entre 2€ y 136€, en comparación con ActimProm, con la única excepción del supuesto con los valores máximos de sensibilidad-especificidad, en cuyo caso ActimProm generaría un ahorro de 11€ (Tabla 5).

### Complicaciones evitadas

La menor probabilidad de resultados falsos negativos con AmniSure daría lugar a una reducción en el número de complicaciones en comparación con las pruebas habituales, evitándose aproximadamente 3 muertes perinatales, 10 casos de meningitis por EGB

**Tabla 5.** Diferencia de costes entre las pruebas diagnósticas de la RPM. Análisis de sensibilidad. Coste por paciente (€ de 2007).

Parámetros	Coste con AmniSure	Coste con el diagnóstico habitual	Diferencia frente al diagnóstico habitual <sup>(1)</sup>	Coste con ActimProm	Diferencia frente a ActimProm <sup>(1)</sup>
Prevalencia de RPM= 3% <sup>(2)</sup>	261,64	524,45	-262,81	284,54	-22,90
Prevalencia de RPM= 18% <sup>(2)</sup>	494,50	713,61	-219,11	512,14	-17,64
Costes sanitarios mínimos	292,06	424,91	-132,85	299,42	-7,36
Costes sanitarios máximos	505,93	815,87	-309,95	534,40	-28,48
Sensibilidad-especificidad mínima	449,55	1.057,68	-608,13	585,61	-136,06
Sensibilidad-especificidad máxima	313,28	331,65	-18,37	302,17	11,11
Probabilidad mínima de complicaciones	340,43	429,90	-89,47	342,47	-2,04
Probabilidad máxima de complicaciones	433,69	898,49	-464,80	480,90	-47,22

<sup>(1)</sup> Los resultados negativos indican ahorros por paciente con AmniSure; los resultados positivos indican costes adicionales por paciente con AmniSure.

<sup>(2)</sup> Prevalencia promedio del caso básico: 10,5%.

Abreviaturas: RPM, rotura prematura de membranas.

**Tabla 6.** Estimación del número de complicaciones debidas a los diagnósticos falsos negativos evitadas con AmniSure, en comparación con las otras pruebas diagnósticas de la RPM. Casos evitados por cada 1.000 pruebas diagnósticas realizadas con AmniSure. Valores medios (mínimo; máximo)

Complicaciones	Frente al diagnóstico habitual	Frente a ActimProm
Muertes perinatales	-3,3 (-0,8; -16,2)	-0,4 (-0,1; -2,0)
Meningitis por EGB	-9,7 (-4,0; -17,7)	-1,2 (-0,5; -2,1)
Secuelas leves de la meningitis	-1,6 (-0,5; -3,1)	-0,2 (-0,1; -0,4)
Secuelas moderadas de la meningitis	-1,1 (-0,3; -2,2)	-0,1 (0,0; -0,3)
Secuelas graves de la meningitis	-0,5 (-0,1; -1,2)	-0,1 (0,0; -0,1)

Abreviaturas: EGB, estreptococos del grupo B; RPM, rotura prematura de membranas.

y 2 secuelas neurológicas de la meningitis por cada 1.000 diagnósticos realizados. Frente a ActimProm, con AmniSure se evitaría 1 caso de meningitis por EGB (Tabla 6).

## Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la mayor validez del diagnóstico de la RPM con AmniSure genera menores costes por paciente (a pesar de su mayor coste de adquisición) que las pruebas habituales de diagnóstico (pH con nitrazina y cristalización en hehecho) y que otro test *in vitro* disponible (ActimProm). Debe explicarse que, mientras en valores absolutos el coste por paciente es diferente en las distintas pruebas, según la etapa de la gestación (de mayor a menor con 26-34, <26 y >35 semanas), la diferencia de costes por paciente entre ellas es igual en los tres casos. Esto es debido a que se consideró que la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas es, en principio, independiente de la etapa de la gestación.

En la valoración de los resultados del estudio debemos tener en cuenta tanto las posibles limitaciones como las consistencias del mismo. En primer lugar, debe recordarse que se trata de un modelo teórico (que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad) en el que, no obstante, se ha intentado reproducir la historia natural de la RPM, en

particular en lo que se refiere a las complicaciones que acarrea un posible retraso prolongado en el diagnóstico. Por otra parte, la estructura del modelo se basa en uno recientemente publicado por Colbourn y cols. en *Health Technology Assessment*<sup>[16]</sup>.

Por lo que se refiere a los aspectos concretos del modelo, debe tenerse en cuenta que los resultados de validez (sensibilidad y especificidad) de las pruebas diagnósticas comparadas son muy variables (Tabla 1). Por ese motivo, para evitar sesgos en la selección de los valores a utilizar en el modelo, se hizo una revisión sistemática de la literatura, de la que se extrajeron los valores medios utilizados en el caso básico del análisis y los valores mínimo y máximo descritos para el análisis de sensibilidad.

Las probabilidades de transición del modelo se obtuvieron, siempre que fue posible, de fuentes españolas y, en caso contrario, se intentaron corroborar mediante los estudios españoles disponibles. Las probabilidades de las complicaciones de los casos de RPM con resultados falsos negativos se obtuvieron fundamentalmente del estudio de Colbourn y cols.<sup>[16]</sup> siendo corroboradas en su mayor parte por los datos españoles<sup>[4,13,17,44-46,56-58]</sup>. La duración de los ingresos, conforme a la presencia o ausencia de RPM, se estimó a partir del estudio poblacional de Furman y cols.<sup>[59]</sup>.

Es importante destacar que las pautas de utilización de los recursos sanitarios en la RPM, se estimaron a partir de las recomendaciones de los Protocolos de la SEGO, actualizados en los años 2003 y 2006<sup>[1,2]</sup>, y que los costes sanitarios se obtuvieron de los precios públicos de las Comunidades Autónomas y de bases de datos españolas de costes sanitarios.

Para intentar minimizar la inexistencia de datos españoles en algunos casos, o la variabilidad de las estimaciones efectuadas, a cada valor medio de probabilidad o de costes se le asignaron sus correspondientes valores mínimo y máximo o sus IC del 95%, con el objetivo de evaluar las posibles repercusiones de los valores extremos sobre las suposiciones del caso básico. El uso de pruebas múltiples es muy frecuente en la práctica médica. Se puede suponer que con más de una prueba se llegará a un diagnóstico más certero. Sin embargo, esto debe ser demostrado inequívocamente<sup>[72]</sup>. Por ejemplo, en algunos hospitales se realizan tres pruebas diagnósticas de la RPM:

pH, cristalización y la comprobación ecográfica de un oligoamnios que antes no existía<sup>[1]</sup>. Refiriéndonos únicamente a las pruebas diagnósticas habituales consideradas en este estudio (pH y cristalización) sería teóricamente posible aplicar de forma paralela ambas pruebas, de manera que se consideren negativas aquellas pacientes que obtengan resultados negativos en las dos pruebas, y positivas todas las demás<sup>[72]</sup>. Sin embargo, en el análisis general del estudio no se contempló la utilización simultánea de ambas pruebas, por los motivos siguientes: (i) no se dispone de estudios que permitan saber en qué porcentaje de pacientes coinciden los resultados verdaderos negativos; y (ii) que haya dos negativos en un mismo caso no asegura que se trate de verdaderos negativos, aunque sí se reduce la probabilidad de que sean resultados falsos negativos. Por todo lo dicho anteriormente, se hizo un análisis adicional considerando diferentes tasas de coincidencia puramente teóricas, así como el coste sumado de ambas pruebas, encontrándose que para tasas de coincidencia del 25%, 50% y 75%, el ahorro por cada paciente diagnosticada con AmniSure sería de 164 €, 82 € y 1 €, en comparación con las pruebas habituales, respectivamente. En consecuencia, el diagnóstico con AmniSure seguiría siendo más eficiente incluso con elevados niveles de coincidencia entre pH y cristalización, que por otra parte parecen poco probables.

No se ha identificado ningún estudio publicado que evalúe los costes y las consecuencias de los medios diagnósticos revisados.

Los resultados del presente estudio deberían confirmarse en un ensayo clínico pragmático y aleatorizado, en el que se comparasen la eficacia y la utilización de recursos sanitarios con las diferentes opciones diagnósticas<sup>[73]</sup>. Mientras tanto, según los resultados obtenidos puede afirmarse que la mayor fiabilidad del diagnóstico de la rotura prematura de membranas pretérmino con AmniSure reduce considerablemente las complicaciones fetales y neonatales, con un menor coste por paciente.

## Agradecimientos

Carlos Rubio-Terrés agradece al Dr. Lluís Cabero, Jefe del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Vall

d'Hebron, de Barcelona, sus comentarios, que han contribuido sin duda a mejorar el presente estudio.

## Bibliografía

1. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolos SEGO: Rotura prematura de membranas. Actualizado en 2003. *Prog Obstet Ginecol* 2004;47:250-4
2. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolos SEGO: Diagnóstico de la rotura prematura de membranas (Protocolo actualizado en 2006). Disponible en URL: <http://www.prosego.com/index.php?option=content&task=view&id=446&Itemid=141> (consulta: marzo de 2008)
3. Bacchi A, Kaihura C, Fieni S. Pre labour rupture of the membranes: recent evidence. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 2004;75 (Suppl 1):5-10
4. De Cueto M. Estreptococo grupo B y embarazo. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005;29:133-7
5. Santana M. Evaluación del uso de la nitrazina y cristalización del líquido amniótico como métodos diagnósticos para ruptura prematura de membranas ovulares de embarazos pretérminos. Hospital General Universitario Dr Antonio María Pineda Edo Lara. Barquisimeto, 2007. Disponible en URL: [http://bib-med.ucla.edu.ve/edocs\\_bmucla/textocompleto/TWQ210DV4S35e2007.pdf](http://bib-med.ucla.edu.ve/edocs_bmucla/textocompleto/TWQ210DV4S35e2007.pdf) (consulta: enero de 2008)
6. Steer P, Flint C. Preterm labour and premature rupture of membranes. *BMJ* 1999;318:1059-62
7. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm pre labour rupture of membranes. Guideline N° 44. Dublin: RCOG, November 2006
8. Park JS, Lee SIE, Norwitz ER. Non-invasive testing for rupture of fetal membranes. *US Obstet Gynecol* 2007;1:13-6
9. Valls E. Seguimiento de recién nacidos de riesgo infeccioso. *Vox Paediatrica* 2000;8:21-6
10. Juncosa T, Bosh J, Dopico S, Guardia C, Lite J, Sierra M, et al. Infección neonatal por *Streptococcus agalactiae*. Estudio multicéntrico en área de Barcelona. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16:312-15
11. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. *Prog Obstet Ginecol* 1998;41:431-5
12. American Academy of Pediatrics. Committee on infectious diseases and Committee on fetus and newborn. Revised guidelines for prevention on early-onset group B Streptococcal (GBS) infections. *Pediatrics* 1997;99:489-96
13. De Cueto M, de la Rosa M. Prevención de la infección neonatal por *Streptococcus agalactiae*. Un tema consolidado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:171-3
14. De Cueto M, Sánchez MJ, Moltó I, Miranda JA, Herruzo AJ, Ruiz A, et al. Efficacy of a universal screening program for the prevention of neonatal group B streptococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:810-2
15. Rosa M, Rodríguez J, de Cueto M, Sampedro A, Gaye EB, Haro JM, et al. Use of a Granada medium to detect group B streptococcal colonization in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1989;37:2674-7
16. Colbourn T, Asseburg C, Bojke L, Philips Z, Claxton K, Ades AE, et al. Prenatal screening and treatment strategies to prevent group B streptococcal and other bacterial infections in

- early infancy: cost-effectiveness analyses. *Health Technol Assess* 2007;11 (29)
17. Andreu A, Sanfeliú I, Viñas L, Barranco M, Bosch J, Dopico E, et al. Declive de la incidencia de la sepsis perinatal por estreptococo del grupo B (Barcelona 1994-2001). Relación con las políticas profilácticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:174-9
  18. Miranda JA, Manzanares S. Contribución de la rotura prematura de membranas a la incidencia de prematuridad. Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada). Disponible en URL: [http://www.hvn.es/servicios\\_asistenciales/ginecologia/documentos/prem\\_rpm.pdf](http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia/documentos/prem_rpm.pdf) (consulta: febrero de 2008)
  19. Naeye RL, Peters EC. Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. *Lancet* 1980;1:192-6
  20. Resolución 62/2006, de 13 de enero, del Director Gerente del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, por la que se actualizan las tarifas por prestación de servicios en los centros y establecimientos asistenciales del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Boletín Oficial de Navarra, Número 45, del 14 de abril de 2006. Disponible en URL: <http://www.cfnavarra.es/bon/064/f0603002.htm> (consulta: febrero de 2008)
  21. Rubio-Terrés C, Sacristán JA, Badía X, Cobo E, García Alonso F, por el Grupo ECOMED. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clín (Barc.)* 2004;122:578-583
  22. Cousins LM, Smock DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2005;22:317-20
  23. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2007;109:634-40
  24. Rutanen EM, Pekonen F, Kärkkäinen T. Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check Membrane Immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clin Chim Acta* 1993;214:73-81
  25. Lockwood CJ, Wein R, Chien D, Ghidini A, Alvarez M, Berkowitz RL. Fetal membrane rupture is associated with the presence of insulin-like growth factor-binding protein-1 in vaginal secretions. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:146-50
  26. Woltmann W, Hofstaetter C, Dudenhausen JW. Detection of premature rupture of fetal membranes by determining insulin-like-growth-factor-binding protein-1. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1995;199:243-4
  27. Ragosch V, Hundertmark S, Hopp H, Opri F, Weitzel HK. Insulin-like-growth-factor-binding-protein 1 (IGFBP-1) and fetal fibronectin in diagnosis of premature rupture of fetal membranes. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996;56:291-6
  28. Rutanen EM, Kärkkäinen TH, Lehtovirta J, Uotila JT, Hinkula MK, Hartikainen AL. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clin Chim Acta* 1996;253:91-101
  29. Gaucherand P, Salle B, Sergeant P, Guibaud S, Brun J, Bizollon CA, Rudigoz RC. Comparative study of three vaginal markers of the premature rupture of membranes. Insulin like growth factor binding protein 1 diamine-oxidase pH. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:536-40
  30. Kubota T, Takeuchi H. Evaluation of insulin-like growth factor binding protein-1 as a diagnostic tool for rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Res* 1998;24:411-7
  31. Darj E, Lyrenäs S. Insulin-like growth factor binding protein-1, a quick way to detect amniotic fluid. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:295-7
  32. Jain K, Morris PG. A clinical study to evaluate the usefulness of the MAST test in diagnosing pre-labour rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol* 1998;18:33-6
  33. Paternoster DM, Pignataro R, Stella A, Bertoldini M, Bracciante R. Comparative analysis of premature labor markers. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2000;71 (Suppl 1):331-6
  34. Jeurgens-Borst AJ, Bekkers RL, Sporken JM, van den Berg PP. Use of insulin like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102:11-4
  35. Winograd R, Votta R, Camin P, Gallo T, Galli J, Martin F, et al. IGFBP - 1 fosforilada como marcador de parto pretermino en pacientes sintomáticas. XXI Jornadas de Obstetricia y Ginecología. Buenos Aires, 2003. Disponible en URL: <http://www.sogiba.org.ar/trabajos/137PO.htm> (consulta: enero de 2008)
  36. Erdemoglu E, Mungan T. Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: comparison with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:622-6
  37. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyi L, Ozkinay E. The value of the insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:159-63
  38. Martínez de Tejada B, Boulvain M, Dumps P, Bischof P, Meisser A, Irion O. Can we improve the diagnosis of rupture of membranes? The value of insulin-like growth factor binding protein-1. *BJOG* 2006;113:1096-9
  39. Filet JP, More N, Librati C, Ruffie A, Delouis P, Cluzeau MH, et al. Evaluation of 3 diagnostic methods in premature rupture of membranes: diamine-oxidase assay, alpha-fetoprotein assay, colorimetric method evaluating the pH. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1994;89:123-8
  40. Kishida T, Yamada H, Negishi H, Sagawa T, Makinoda S, Fujimoto S. Diagnosis of premature rupture of the membranes in preterm patients, using an improved AFP kit: comparison with ROM-check and/or nitrazine test. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69:77-82
  41. De Meeus JB, Sima B, Bascou V, Magnin G. Diagnostic biologique de la rupture prématurée des membranes: valeurs respectives du test à la DAO et de la mesure du pH vaginal (Amnicator). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997;26:730-3
  42. Trovò S, Brigato L, Plebani M, Brigato G, Grismondi GL. Premature membrane rupture. Comparison of diagnostic tests. *Minerva Ginecol* 1998;50:519-22
  43. Smith RP. A technic for the detection of rupture of the membranes. A review and preliminary report. *Obstet Gynecol* 1976;48:172-6
  44. Blanco-Galán MA, Sánchez-Romero I, Hernández F, Salazar F, Izquierdo A. Tasa de portadoras de Streptococcus agalactiae (EGB) en gestantes del área 2 de Madrid desde 1997 al 2000. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20 (Supl 1):57
  45. March JC. Prevención de la infección perinatal por streptococcus agalactiae: evaluación de una intervención. Disponible en URL: [http://www.easp.es/web/investigacion/investigacion\\_terminados\\_detalle.asp?id=6317&idCab=300&idSub=365&idSec=300&idInv=614#](http://www.easp.es/web/investigacion/investigacion_terminados_detalle.asp?id=6317&idCab=300&idSub=365&idSec=300&idInv=614#) (consulta: enero de 2008)
  46. López J, Coto GD, Ramos A, Fernández B. Reflexiones en tor-

- no a la infección en el recién nacido. *An Esp Pediatr* 2002;56:493-6
47. Reid TM. Emergence of group B streptococci in obstetric and perinatal infections. *BMJ* 1975;ii:533-5
  48. Finch RG, French GL, Phillips I. Group B streptococci in the female genital tract. *BMJ* 1976;1:1245-7
  49. Mhalu FS. Reservoir of group B streptococci in women in labour. *BMJ* 1977;1:812
  50. Easmon CSF. Nosocomial transmission of group B streptococci. *BMJ* 1981;283:459-61
  51. Murphy JF, Sykes G, Gardiner M. Group B streptococcal carrier rate in pregnant women and their newborn infants. *J Infect* 1982;5:165-9
  52. Needham JR. Neonatal group B streptococcus infections: laboratory and animal studies. *Med Lab Sci* 1982;39:261-70
  53. Easmon CSF, Hastings MJG, Neill J, Bloxham B, Rivers RP. Is group B streptococcal screening during pregnancy justified? *BJOG* 1985;92:197-201
  54. Simpson AJ, Mawn JA, Heard SR. Assessment of two methods for rapid intrapartum detection of vaginal group B streptococcal colonisation. *J Clin Pathol* 1994;47:752-5
  55. Ross PW, Neilson JR. Group B streptococci in mothers and infants: Edinburgh studies. *Health Bull* 1982;40:234-9
  56. Puertas A, González MD, López MS, González A, Mozas J, Miranda JA. Monitorización fetal intrauterina en gestantes portadoras de estreptococo del grupo B. *Ginecol Obstet Clin* 2004;5:146-9
  57. Grupo de Hospitales Castrillo. Meningitis neonatal. Estudio epidemiológico del Grupo de Hospitales Castrillo. *An Esp Pediatr* 2002;56:556-63
  58. Doménech E, Fuster P, León C, Cortabarría C, Castro JR, Méndez A. Morbilidad y mortalidad de los recién nacidos según el patrón de crecimiento intrauterino. *An Pediatr (Barc)* 2005;63:300-6
  59. Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, Erez O, Mazor M. Significación clínica y resultado de la rotura prematura de membranas pretérmino: estudio basado en la población. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2001;1:122-9
  60. Decreto 34/2006 de 19 de abril, por el que se establecen los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de los centros dependientes del Servicio de Salud del Principado de Asturias. *Boletín Oficial del Principado de Asturias*, N° 105, 9 de mayo de 2006: 9353-8
  61. Orden de 18 de marzo de 2005, por la que se establece el procedimiento de pago de los gastos derivados de procesos asistenciales, primeras consultas de asistencia especializada y procedimientos diagnósticos en los centros sanitarios privados por superación del plazo de respuesta máxima establecido por el Decreto 96/2004, de 9 de marzo. *Boletín Oficial de la Junta de Andalucía* N° 60, de 29 de marzo de 2005:20-24
  62. Orden de 7 de abril de 2006, por la que se revisan las condiciones económicas aplicables a la asistencia sanitaria prestada con medios ajenos en el ejercicio 2005. *Boletín Oficial de Canarias* N° 76, de 20 de abril de 2006:7403-24
  63. Resolución de 16-01-2006, del Sescam, sobre precios a aplicar por sus centros sanitarios a terceros obligados al pago o a los usuarios sin derecho a asistencia sanitaria. *Diario Oficial de Castilla La Mancha*, N° 19, 26 de enero de 2006:1365-7
  64. Resolución de 28 de octubre de 2005, del Presidente de la Gerencia Regional de Salud, de revisión de las condiciones económicas aplicables en el año 2005, a la prestación de servicios de asistencia sanitaria concertada en el ámbito de la Gerencia Regional de Salud. *Boletín Oficial de Castilla y León*, N° 214, 7 de noviembre de 2005
  65. Orden SLT/483/2005, de 15 de diciembre, por la que se regulan los supuestos y conceptos facturables y se aprueban los precios públicos correspondientes a los servicios que presta el Instituto Catalán de la Salud. *Diario Oficial de la Generalidad de Cataluña*, N° 4540, de 30 de diciembre de 2005:43584
  66. Decreto 272/2005, de 27 de diciembre, por el que se establecen y regulan los precios públicos correspondientes a los servicios sanitarios del Servicio Extremeño de Salud. *Diario Oficial de Extremadura*, N° 150, de 31 de diciembre de 2005:18342-65
  67. Decreto 83/2004, do 15 de abril, polo que se establecen as tarifas dos servizos sanitarios prestados nos centros dependentes do Servizo Galego de Saúde e nas fundacións públicas sanitarias. *Diario Oficial de Galicia*, N° 85, de 4 de mayo de 2004:6235-49
  68. Orden 234/2005, de 23 de febrero, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Red de Centros de la Comunidad Autónoma. *Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid*, N° 56, 8 de marzo de 2005
  69. Resolución del Director Gerente del Servicio Murciano de salud, sobre revisión de las condiciones económicas de la prestación de servicios concertados de asistencia sanitaria en el ámbito de la Región de Murcia. *Boletín Oficial de la Región de Murcia*, N° 289, 17 de diciembre de 2005
  70. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: noviembre de 2007)
  71. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios. Versión 2.2. Barcelona: Soikos, 2005
  72. Sergas. Pruebas diagnósticas. Disponible en URL: <http://dxsp.sergas.es/ApliEdatos/Epidat/ Ayuda/6-Ayuda%20 Pruebas%20diagn%F3sticas.pdf> (consulta: junio de 2008).
  73. Rubio Terrés C. Pharmacoeconomic analysis in new drug development: a pragmatic approach to efficiency studies. *Clin Res Reg Aff* 1998;15:209-223

Correspondencia: *Carlos Rubio Terrés*. HEALTH VALUE. Health Economics and Research of Outcomes Consulting. Virgen de Aránzazu, 21. 28034 Madrid.  
Correo electrónico: [crubioterres@healthvalue.org](mailto:crubioterres@healthvalue.org)