

# Protocol de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites fetals

maternitat

infància

adolescència



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

# Protocol de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites fetals

---

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP:

**Protocol de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites fetals**

Bibliografia

ISBN: 978-84-393-7943-0

Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

ed. I. Jané i Checa, Mireia,

ed. II. Prats i Coll, Ramon,

ed. III. Plasència i Taradach, Antoni,

ed. IV. Catalunya Departament de Salut.

1. Diagnòstic prenatal-Catalunya

2. Malformacions - Diagnòstic - Catalunya

3. Fetus - Malalties - Diagnòstic - Catalunya

618.3-073(467.1)

© Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Edita: Direcció General de Salut Pública

Primera edició: Barcelona, desembre de 2008

Tiratge: 2.000 exemplars

ISBN: 978-84-393-7943-0

Dipòsit legal: B-52978-2008

Correcció lingüística i maquetació: [www.caballeria.com](http://www.caballeria.com)

Disseny portada: BeBrand

Impressió: Dilograf S.L

## **Coordinació**

Mireia Jané i Checa

Ramon Prats i Coll

Antoni Plasència i Taradach

## **Coordinadors dels grups de treball:**

Montserrat Alsina, Antoni Borrell, Josep Maria Carrera, Albert Fortuny, Josep Sabrià

## **Participants en els grups de treball:**

### **Grup de treball de tècniques de laboratori**

Montserrat Alsina (Mútua de Terrassa)

Alba Alumà (Laboratori Clínic Barcelonès Nord i Vallès Oriental. SAP Laboratoris. ICS Barcelona)

Maria Dolores Cabrero (Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta)

Elena Casals (Centre Diagnòstic Biomèdic. Corporació Sanitària Clínic)

Aureli Esquerda (Laboratori Clínic ICS Lleida)

Carles Foradada (Direcció General de Planificació i Avaluació)

Mercè Forrellat (Laboratori Clínic. Consorci Sanitari de Terrassa)

Albert Fortuny (Universitat de Barcelona)

Lourdes Guasp (Laboratori Clínic Tarraco. ICS Tarragona)

Mireia Jané (Direcció General de Salut Pública)

Pilar Magaña (Seminologia i Cribratge Prenatal. Hospital Vall d'Hebron)

Maria Rosa Navarro (Laboratori Clínic Cornellà. ICS Barcelona)

Jordi Ramis (Laboratori Clínic CAP Bon Pastor)

Josep Sabrià (Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta)

### **Grup de treball de tècniques ecogràfiques**

Gerard Albaiges (Hospital Joan XXIII de Tarragona)

Conxa Bach (Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta)

Antoni Borrell (Hospital Clínic)

Elena Carreras (Hospital Vall d'Hebron)

Carles Foradada (Direcció General de Planificació i Avaluació)

Xavier González Tallada (Hospital Arnau de Vilanova)

Mireia Jané (Direcció General de Salut Pública)

Joan Parra (Hospital de St Pau)

Sandra Rodríguez (Hospital de Terrassa)

Ricardo Rubio (Hospital del Mar)

Margarita Torrents (Institut Universitari Dexeus)

Antonio Vela (Hospital de Sant Joan de Déu)

#### **Grup de treball de tècniques invasives**

Carles Foradada (Direcció General de Planificació i Avaluació)

Albert Fortuny (Universitat de Barcelona)

Mireia Jané (Direcció General de Salut Pública)

Francesc Mellado (Hospital Parc Taulí)

Teresa Pàmpol (Institut de Bioquímica Clínica. Hospital Clínic)

Maria Àngels Sánchez (Hospital Vall d'Hebron)

Agustí Serés (Hospital Clínic)

Anna Soler (Hospital Clínic)

#### **Grup de treball de tècniques informàtiques**

Antoni Borrell (Hospital Clínic)

Meia Faixedas (Servei Català de la Salut)

Carles Foradada (Direcció General de Planificació i Avaluació)

Genís García (Servei Català de la Salut)

Mireia Jané (Direcció General de Salut Pública)

Antoni Maya (Institut Bioquímica Clínica. Hospital Clínic)

Bienvenido Puerto (Hospital Clínic)

Josep Sabrià (Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta)

Joaquín Salvador (Agència Salut Pública de Barcelona)

#### **Grup de treball d'informació, aspectes legals i ètics**

Francesc Abel (Institut Borja)

Vicens Cararach (Hospital Clínic)

Josep Maria Carrera (Institut Universitari Dexeus)

Maria Josep Coll (Institut Universitari Dexeus)

Josep Maria Domínguez-Ventura (IUS. Estudio Jurídico)

Josep Egozcue†(Universitat Autònoma de Barcelona)

Carles Foradada (Direcció General de Planificació i Avaluació)

Dolors Giménez (Institut de Medicina Legal de Catalunya)

Mireia Jané (Direcció General de Salut Pública)

Josep Maria Laïlla (Hospital Sant Joan de Déu)

Agustí Serés (Hospital Clínic)

**Han col·laborat:**

Marta Aymerich (Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques)

Dolors Costa (Direcció General de Planificació i Avaluació)

Ramon Escuriet (Direcció General de Planificació i Avaluació)

Maria-Dolors Estrada (Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques)

Gemma Falguera (PASSIR, Àmbit Centre, ICS)

Cristina Martínez (PASSIR Àmbit Barcelona-ciutat, ICS)

Susana Otero (Direcció General de Salut Pública)

Blanca Prats (Direcció General de Salut Pública)

José Ángel Rodríguez (Direcció General de Salut Pública)

Emília Sánchez (Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques)

Eva Vela (PASSIR Esquerra, Barcelona, ICS)

Amb el suport de la Societat Catalana de Ginecologia i Obstetrícia i l'Associació Catalana de Llevadores.

L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM) ha dut a terme la revisió externa metodològica d'aquest document, la qual cosa no significa necessàriament un assentiment amb el contingut final que, en tot cas, és atribuïble als seus autors i autores.

Tots/totes els/les professionals que han participat en els diferents grups de treball han signat un formulari de declaració de conflicte d'interès.



# Presentació

Aquest protocol representa una actualització del Programa de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites fetals que s'ha estat implementant a Catalunya en els darrers anys, i s'emmarca dins de les estratègies prioritàries del Pla d'actuacions del Departament de Salut en l'atenció maternoinfantil i en l'atenció a la salut afectiva, sexual i reproductiva, 2008-2010.

En el darrer decenni hi ha hagut un conjunt de canvis sociodemogràfics, econòmics i educatius de la població i un increment del nivell d'exigència de la ciutadania envers el sistema sanitari. Aquestes transformacions han tingut el seu impacte sobre el perfil reproductiu de la població catalana. S'ha incrementat significativament la taxa de natalitat i fecunditat i el percentatge de mares que tenen un nadó després dels 34 anys. Als canvis, cal afegir-hi un avenç de les tècniques mèdiques pel que fa al cribratge prenatal.

En aquest nou context, la revisió del Programa de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites fetals a Catalunya era necessària. Gràcies a la rapidesa del diagnòstic i a la possibilitat de prendre decisions per al futur de forma més precoç, s'intenta evitar angoixes i patiments a la dona. En cas de detectar alguna alteració fetal, els i les professionals informen la dona del seu pronòstic i de les possibilitats que li ofereix el sistema sanitari, a fi que, coneixent el problema, pugui prendre la decisió que consideri més adequada.

Voldria agrair la col·laboració dels professionals i les institucions en l'actualització del protocol, ja que sense la seva participació no hagués estat possible.

Confiem que aquesta eina de suport per a tots els i les professionals que treballen en l'atenció de l'embaràs esdevingui un instrument útil de suport a la millora de la salut materna i infantil a Catalunya.

Marina Geli i Fàbrega

Consellera de Salut





# Introducció

Aquest protocol, dirigit principalment a professionals de l'àmbit obstètric, i més específicament del diagnòstic prenatal, té l'objectiu de seguir millorant la detecció prenatal de les anomalies congènites fetals més freqüents, com ara la Síndrome de Down, la Síndrome d'Edwards i els defectes del tub neural. El protocol s'emmarca dins d'un context de nou patró reproductiu que ha comportat, entre d'altres conseqüències, un augment de l'edat materna amb un increment de la taxa de Síndrome de Down, que ha crescut des de l'1,5 per mil embarassos l'any 2000 a l'1,8 per mil l'any 2006.

El nou document que es presenta a continuació representa una millora del Programa de Diagnòstic Prenatal d'anomalies congènites fetals vigent, basat en el cribratge bioquímic, que es va començar a implantar l'any 1998 i que estableix les bases per als canvis proposats. El protocol de 1998, que ha funcionat des d'aleshores per detectar anomalies congènites fetals en el segon trimestre d'embaràs, estableix la realització en dones embarassades menors de 38 anys del cribratge bioquímic per determinar el nivell de risc i, també, recomana oferir a les dones embarassades de més de 37 anys amb algun criteri de risc addicional un procediment invasiu per l'estudi fetal, com ara l'amniocentesi.

Amb el nou protocol es contempen un conjunt de recomanacions efectives tant en el cas que la dona accedeixi al centre abans de la setmana gestacional 14, cribratge de primer trimestre, on es combinen dos marcadors bioquímics amb la translucidesa nucal ecogràfica, com en el cas que la dona ho faci després d'aquesta setmana, cribratge de segon trimestre, actualitzat amb quatre marcadors bioquímics. En ambdós casos, la taxa de detecció pot assolir nivells superiors al 80-90% per una taxa de falsos positius inferior al 5%.

La redacció d'aquest protocol ha estat realitzada per professionals que han format part de 5 grups de treball en tots aquells àmbits essencials en les fases del Programa de Diagnòstic Prenatal: tècniques de laboratori, tècniques ecogràfiques, procediments invasius, tècniques informàtiques i, per últim, informació, consell, aspectes ètics i legals. En aquest sentit, es tracta d'un document rigorós en què s'ha revisat l'evidència científica sobre les tècniques més adients per al diagnòstic prenatal i en què s'ha tingut en compte que les accions han d'adreçar-se a totes les dones embarassades que ho desitgin perquè puguin accedir en igualtat de condicions al programa, sense que el lloc de residència, la condició social o econòmica o la seva procedència ètnica representi un impediment.

Els principals canvis que implica la incorporació del nou protocol en el Programa de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites fetals són la realització del cribratge a les dones de totes les edats, la incorporació de l'ecografia amb la translucidesa nucal en el càlcul de risc incrementant la taxa de detecció que passa del 65-70% al 80-90%, l'avançament del resultat de risc al primer trimestre de gestació i, en el cas que el risc aparegui com alt, poder portar a terme les proves diagnòstiques invasives com la biòpsia corial més precoçment i obtenir els seus resultats de forma més ràpida.

La seva publicació s'emmarca dins les actuacions incloses per a la millora de la salut sexual i reproductiva i actualitza les intervencions recomanades sobre el diagnòstic prenatal en el Protocol del seguiment de l'embaràs a Catalunya. Vull agrair a totes les persones i institucions que han fet possible aquesta nova eina de suport a l'actuació dels professionals, en benefici de la salut materno-infantil a Catalunya.

Antoni Plasència i Taradach

Director general de Salut Pública



# Índex

Recomanacions clau .....	15
1 Antecedents .....	17
1.1 Situació actual .....	17
1.2 Justificació del programa de diagnòstic prenatal .....	17
1.3 Estratègies de cribratge prenatal .....	19
1.4 Proposta de cribratge prenatal .....	21
1.5. Bibliografia .....	23
2 Metodologia .....	25
3 Tècniques de laboratori per al cribratge de la síndrome de Down i dels defectes del tub neural .....	27
3.1 Cribratge combinat de primer trimestre .....	27
3.2 Cribratge bioquímic de segon trimestre .....	27
3.3. Sol·licitud de cribratge prenatal .....	28
3.3.1 Dades de la gestant .....	28
3.3.2 Dades de la gestació .....	28
3.3.3 Dades del/de la professional sanitari/ària sol·licitant .....	29
3.3.4 Dades ecogràfiques .....	29
3.4. Informe del resultat del cribratge .....	29
3.5. Circuit del cribratge prenatal per al primer trimestre .....	30
3.5.1 Extracció a les 8-13 setmanes i ecografia a les 11-13 setmanes .....	32
3.5.2 Extracció i ecografia simultània a les 11-13 setmanes .....	32
3.6 Condicions i requeriments de transport de les mostres .....	32
3.6.1 Característiques rellevants per a la determinació de PAPP-A .....	32
3.6.2 Característiques rellevants per a la determinació d'Estriol no conjugat .....	32
3.6.3 Característiques rellevants per a la determinació d'Inhibina-A .....	33
3.6.4 Conclusions .....	33
3.7 Requisits per a la contractació dels laboratoris de bioquímica clínica per al cribratge prenatal de primer trimestre .....	33
3.8 Bibliografia .....	34
Annex 3.1 Cribratge de primer trimestre en 2 temps .....	35
Annex 3.2 Cribratge de primer trimestre en 1 temps .....	36
Annex 3.3 Model de sol·licitud de cribratge de primer trimestre .....	37
Annex 3.4 Model d'informe de cribratge de primer trimestre .....	38
Annex 3.5 Model de sol·licitud de cribratge de segon trimestre .....	39
Annex 3.6 Model d'informe de cribratge de segon trimestre .....	40
4 Tècniques ecogràfiques per al diagnòstic prenatal d'anomalies congènites .....	41
4.1. Ecografia de primer trimestre .....	41
4.1.1 Requeriments per a l'ecografia de primer trimestre .....	41
4.1.2 Acreditació dels/de les ecografistes .....	41
4.1.3 Ecografia bàsica de primer trimestre .....	41
4.1.4 Translucidesa nugal (TN) .....	42
4.1.5 Altres marcadors ecogràfics .....	42
4.1.6 Estudi anatòmic fetal precoç .....	42
4.1.7 Actuacions en funció de la TN .....	42
4.1.8 TN en gestacions múltiples .....	43

4.2	Ecografia morfològica de segon trimestre .....	43
4.2.1	Datació en el segon trimestre.....	43
4.2.2	Estudi anatòmic fetal .....	43
4.2.3	Marcadors de cromosomopatia .....	43
4.2.4	Marcadors ecogràfics i cribratge bioquímic de segon trimestre .....	44
4.2.5	Marcadors ecogràfics en absència de cribratge bioquímic .....	44
4.3	Bibliografia .....	45
	Annex 4.1. Valors d'LCC segons Robinson & Fleming 1975 .....	46
5	Procediments invasius i diagnòstic d'anomalies cromosòmiques .....	49
5.1	Procediments invasius.....	49
5.1.1	Amniocentesi.....	49
5.1.2	Cordocentesi .....	49
5.1.3	Biòpsia corial.....	49
5.2	Requisits i línies guia per als laboratoris de diagnòstic prenatal d'anomalies cromosòmiques.....	51
5.2.1	Personal .....	51
5.2.2	Política general.....	52
5.2.3	Línies guia per a l'obtenció del cariotip prenatal i la interpretació de resultats.....	53
5.2.4	Garantia, control i millora de la qualitat .....	54
5.2.5	Aspectes ètics, legals i socials.....	56
5.3	Bibliografia .....	57
	Annex 5.1 Document de consentiment informat per a biòpsia corial .....	58
	Annex 5.2 Document de consentiment informat per a amniocentesi .....	60
	Annex 5.3 Document de sol·licitud d'estudis cromosòmics.....	62
6	Programari per al cribratge d'aneuploidies i defecte de tub neural (DTN) en primer i segon trimestre d'embaràs.....	63
6.1	Bases per al càlcul del risc de les síndromes de Down i Edwards .....	63
6.2	Factors que afecten el valor atribuït al risc a priori .....	64
6.2.1	Risc per l'edat materna .....	64
6.2.2	Càlcul de l'edat gestacional a partir de biometries ecogràfiques.....	64
6.2.3	Risc de les síndromes de Down i d'Edwards associat a l'edat gestacional .....	64
6.2.4	Gestació prèvia afectada de síndrome de Down o d'Edwards.....	64
6.2.5	Tècniques de reproducció assistida amb donació d'ovòcits.....	65
6.3	Paràmetres poblacionals per a les gestacions afectes i no afectes de les síndromes de Down i d'Edwards .....	65
6.3.1	Gestacions no afectes d'aneuploidia .....	65
6.3.2	Gestacions afectes.....	66
6.3.4	Gestació múltiple.....	67
6.4	Mesures correctores en els valors dels marcadors .....	67
6.4.1	Pes matern .....	67
6.4.2	Tabaquisme .....	68
6.4.3	Diabetis insulíndependent.....	68
6.4.4	Origen ètnic.....	68
6.5	Conversió a MoM .....	68
6.6	Límits de truncat.....	68
6.6.1	Edat materna.....	68
6.6.2	Edat gestacional .....	69
6.6.3	Risc informat .....	69
6.6.4	Valors dels marcadors .....	69
6.6.5	Reavaluació del risc .....	70

6.7	Consideracions generals.....	70
6.7.1	Arxiu històric de modificacions.....	70
6.7.2	Recollida d'informació complementària i exportació de dades.....	70
6.7.3	Edició i format dels informes.....	70
6.7.4	Normativa vigent.....	70
6.8	Bibliografia.....	71
Annex 6.1	Taules incloses en la base de dades de registre dels resultats del cribratge d'aneuploïdies i DTN. ....	72
7	Informació, consell i aspectes ètics i legals en el diagnòstic prenatal.....	75
7.1	Introducció.....	75
7.2	Informació en el diagnòstic prenatal.....	75
7.3	Aspectes legals.....	76
7.3.1	El diagnòstic prenatal com a acte sanitari.....	76
7.3.2	Consentiment informat.....	76
7.3.3	Interrupció de la gestació.....	77
7.4	Aspectes ètics.....	77
7.5	Consell genètic i/o reproductiu.....	78
7.5.1	Objectius.....	78
7.5.2	Metodologia.....	78
7.5.3	Equip multidisciplinari.....	79
7.5.4	Conclusió.....	80
7.6	Seqüència cronològica.....	80
7.6.1	Informació.....	80
7.6.2	Indicacions.....	81
7.6.3	Tècniques de cribratge i invasives.....	82
7.6.4	Comunicació del diagnòstic.....	83
7.6.5	Presa de decisions posteriors al diagnòstic.....	84
7.7	Bibliografia.....	86
Annex 7.1	Document de consentiment informat per al cribratge del primer trimestre (bioquímic i ecogràfic).....	87
8	Avaluació.....	89
8.1	Indicadors de procés (anual).....	89
8.2	Indicadors de resultat (anual).....	89
Annex 8.1.	Taula d'indicadors de l'avaluació.....	91



# Recomanacions clau

## Força de les recomanacions\*

- 1- A totes les dones** s'ofereix el programa de **cribratge de primer trimestre**:
- Setmanes 8-13: Extracció de sang per la determinació de fracció lliure  $\beta$ hCG i PAPP-A. **FR B**
  - Setmanes 11-13: Realització de l'ecografia per datar l'edat gestacional i mesurar la translucidesa nugal. **FR B**
- 2-** Es realitzarà un càlcul del risc (a terme) de cromosomopatia d'acord amb els marcadors anteriors:
- Baix risc ( $<1/250$ ): control normal de l'embaràs. **FR B**
  - Alt risc ( $\geq 1/250$ ): s'ofereix i s'informarà de la possibilitat de realitzar una prova invasiva diagnòstica (biòpsia corial o amniocentesi). **FR B**
- 3-** A aquelles dones que accedeixin a la consulta més enllà de la setmana 14 s'ofereix la possibilitat de participar en el **cribratge de segon trimestre**<sup>1</sup>:
- Extracció de sang per la determinació de:  
 $\beta$ hCG, AFP, uE3 i Inhibina A **FR B**
- 4-** Es realitzarà un càlcul del risc de cromosomopatia d'acord amb els marcadors anteriors:
- Baix risc ( $<1/250$ ): control normal de l'embaràs i ecografia a la setmana 18-20. **FR B**
  - Alt risc ( $\geq 1/250$ ): s'ofereix i s'informarà de la possibilitat de realitzar una prova invasiva diagnòstica (amniocentesi). **FR B**
- 5- A totes les dones**, a la setmana 18-21, es realitzarà una ecografia morfològica que inclou el cribratge de defecte de tub neural. **FR A**

## Força de les recomanacions (FR)

### A. Molt forta

Basada en proves d'eficàcia de nivell 1 o 2.

### B. Bastant forta

Basada en proves d'eficàcia de nivell 3 o 4 o en revisions sistemàtiques o assajos clínics aleatoritzats amb resultats contradictoris o mostres petites.

### C. Dèbil

Opinions d'experts sense proves d'eficàcia

### Nivells d'evidència

- 1-Revisions sistemàtiques d'assajos clínics aleatoritzats
- 2-Assajos clínics aleatoritzats
- 3-Assajos clínics no aleatoritzats
- 4-Estudis observacionals
- 5-Opinions d'experts sense proves d'eficàcia

\* Interpretació de la força de les recomanacions aconsellades

<sup>1</sup> Entre la setmana 13.0 i 13.6 es recomana evitar l'extracció perquè els marcadors bioquímics de primer i segon trimestre no són tan efectius





# 1 Antecedents

## 1.1 Situació actual

Actualment a Catalunya el Programa de Diagnòstic Prenatal d'Anomalies Congènites Fetals es basa en la detecció de dos marcadors bioquímics (la fracció  $\beta$  lliure de l'hormona gonadotrofina coriònica i l'alfafetoproteïna) en les dones menors de 38 anys i sense factors de riscs entre les setmanes 14-17 de gestació i en la realització d'amniocentesi en les dones més grans de 37 anys o amb factors de risc. Aquest programa es va començar a implementar l'any 1998 prèvia redacció d'un protocol consensuat per un grup d'experts (Armelles M et al, 1998). El nou document que es presenta a continuació representa una continuïtat amb el programa vigent que estableix les bases per als canvis proposats.

## 1.2 Justificació del programa de diagnòstic prenatal

Un dels canvis més importants que s'ha produït en les darreres dècades en els països anomenats industrialitzats és la disminució de la natalitat, tal com ha passat en el nostre país especialment en les famílies autòctones. No obstant això, darrerament s'està tornant a incrementar gràcies, en part, a la incorporació creixent de població immigrada. El comportament reproductiu de les parelles europees ha canviat en el sentit que poden decidir lliurement tenir menys infants i que poden tenir aquests fills/es, un o dos, més tard. A partir d'aquests canvis sorgeix una necessitat sentida i expressada que els infants neixin tan sans com sigui possible i que no pateixin minusvalideses que puguin comprometre el seu futur. En altres paraules, quan una parella decideix tenir un fill, desitja assegurar-se per tots els mitjans possibles que el nen/a no naixerà amb cap mena de discapacitat psíquica, física o sensorial que es pugui detectar. Aquest desig, en passar de l'àmbit personal al comunitari, es converteix en un dret i com a tal dret es recull i s'expressa en les lleis que tenen cura dels ciutadans/es.

La taxa de prevalença de defectes congènits (detectats prenatalment o en els primers dies de vida) de la població catalana se situa en un 3,6% del total de naixements. Això vol dir que a Catalunya, d'acord amb les xifres actuals de natalitat, neixen uns 3.000 nadons amb defectes congènits.

D'entre els defectes congènits destaca la síndrome de Down per ser la causa més freqüent de retard mental i per ser una síndrome perfectament identificable per gent no experta. La seva taxa de prevalença ha anat augmentant en els darrers anys, possiblement a causa de l'augment de l'edat materna. En efecte, si l'any 1993, el 12,1% dels naixements es donaven en mares més grans de 34 anys, l'any 2006 el nombre de parts en mares d'aquesta edat s'ha pràcticament doblat i ha assolit el 24% (Registre de naixements, Direcció General Salut Pública). Entre 1993 i 2005 la taxa de la síndrome de Down ha passat de 0,9 per mil a 1,8 per mil embarassos (Jané M et al. 2008). La síndrome d'Edwards, que és una altra anomalia cromosòmica, se situa al voltant dels 0,6 per 1.000 embarassos (Registre de Defectes Congènits de Barcelona - REDCB-).

De les prop de 4.000 malalties hereditàries monogèniques descrites, s'han definit els productes genètics mutats o els metabolits en unes 2.000 (OMIM, 2007). És un grup heterogeni de malalties que inclou els errors congènits del metabolisme, les malalties hematològiques, les neuro-musculars i de diversos tipus. Globalment es considera que afecten un 1-2% dels nadons, tot i que poden no manifestar-se fins a la vida adulta (Connor & Ferguson-Smith, 1997). Les dades que s'han obtingut fins ara a Catalunya per a malalties mendelianes no difereixen

d'altres països i es podria extrapolar que, d'acord amb la nostra natalitat, la incidència anual estaria al voltant de 1.000 casos, una part reduïda dels quals presenten manifestacions neonatals.

Els defectes congènits poden ser causats per una anomalia cromosòmica (síndromes de Down i d'Edwards) o per una anomalia monogènica (errors congènits del metabolisme), com ja s'ha comentat. Hi ha un petit grup de defectes congènits causats per causes ambientals, és a dir, no genètiques, com poden ser les infeccions fetals o la síndrome alcohòlica fetal. Finalment, la majoria de malformacions físiques són d'origen multifactorial, es a dir, hi intervenen factors ambientals i genètics.

En l'actualitat hi ha un nombre creixent d'aquests defectes congènits que disposen de diagnòstic prenatal. D'acord amb diversos grups de treball patrocinats per l'Organització Mundial de la Salut (OMS), el Diagnòstic Prenatal es defineix com "totes aquelles accions prenatales que tinguin per objecte la detecció i/o el diagnòstic d'un defecte congènit, entenent com a tal tota anomalia del desenvolupament morfològic, estructural, funcional o molecular present en néixer (encara que pot manifestar-se més tard), externa o interna, familiar o esporàdica, hereditària o no, única o múltiple".

El grup de defectes congènits que poden ser detectats prenatalment és prou ampli per a justificar un programa de prevenció d'aquestes malalties, atès que la seva majoria provoca discapacitats que poden ser importants i que constitueixen una càrrega social amb uns costos humans i econòmics que difícilment poden afrontar les famílies, la comunitat i els governs. Si bé és cert que el diagnòstic prenatal d'aquests defectes implica l'ús de tecnologies cares i personal especialitzat, que a priori pot semblar molt costós, també és cert que les despeses són més elevades si aquests problemes no es preveuen.

Tal com s'ha comentat a l'apartat 1.1, l'any 1998 es va establir un primer Programa de cribatge bioquímic a Catalunya, perquè es va considerar que l'oferta d'aquesta prestació a la població s'havia de concretar en un programa comunitari amb l'organització i les estructures necessàries (Armelles M et al, 1998). En aquell moment s'estaven realitzant diverses proves de cribatge prenatal a la població catalana de manera desordenada i oportunista i, per tant, sense optimitzar els recursos que s'hi dedicaven. El principal objectiu del Programa de Diagnòstic Prenatal va ser crear l'organització i les estructures que permetessin posar a l'abast de la població objecte les tècniques necessàries per a prevenir les minusvalideses derivades d'alteracions embrionàries o fetals que incloïen les alteracions morfològiques o estructurals (malformacions) i l'anomalia cromosòmica més freqüent (síndrome de Down), així com realitzar un seguiment dels resultats per avaluar-ne l'efectivitat.

Els resultats de la implementació del programa del 1998 a partir de la Instrucció 01/98 del Servei Català de la Salut: "Implantació del diagnòstic prenatal d'anomalies congènites a Catalunya" han estat favorables, sobretot en l'aspecte en el qual s'havia fet més èmfasi: la detecció prenatal de la síndrome de Down. La cobertura del cribatge de la síndrome de Down ha estat del 92,9% del total de dones embarassades que han estat ateses en centres de la xarxa sanitària pública i la taxa de detecció prenatal, estimada en base a la proporció d'IVEs per síndrome de Down respecte al total de casos d'aquesta trisomia (nascuts vius i IVEs), ha augmentat fins al 80% (Prats et al., 2002).

Durant els 10 anys transcorreguts des de la implementació del programa han aparegut canvis substancials en les estratègies de cribatge de la síndrome de Down que han motivat la redacció d'un nou protocol de diagnòstic prenatal de Catalunya adaptat a les darreres evidències científiques existents.

L'objectiu d'aquest programa implica tenir present que les accions hauran d'anar adreçades a fer realitat que totes les possibles usuàries accedeixin en igualtat de condicions al programa, sense que el lloc de residència, la condició social o econòmica o fins i tot la seva procedència ètnica representi un impediment. Això no significa que les proves de diagnòstic prenatal de defectes congènits hagin de ser programades rutinàriament com una prova més de l'embaràs, a causa de les seves importants implicacions ètiques personals. Està clar que s'han d'ofertar a tota la població gestant, perquè la dona n'accepti o en rebutgi la pràctica lliurement.

### 1.3 Estratègies de cribratge prenatal

El diagnòstic prenatal de les anomalies cromosòmiques, entre les quals es troba la síndrome de Down, només es pot realitzar mitjançant un cariotip en cèl·lules fetals. A més, en l'actualitat només es pot realitzar un cariotip a partir de cèl·lules fetals obtingudes mitjançant un procediment invasiu de diagnòstic prenatal. Tot procediment invasiu, com el seu nom indica, comporta una invasió del medi fetal i un risc de pèrdua fetal secundari a la tècnica, que està quantificada en un risc del voltant de l'1%. La possibilitat d'un diagnòstic no invasiu, amb la utilització de cèl·lules o ADN fetal present en la circulació materna és encara una promesa, que a curt termini no es preveu que es pugui fer realitat.

Atès que l'opció de realitzar de rutina els procediments invasius queda descartada a causa de la seva morbiditat, s'han desenvolupat diferents estratègies de cribratge destinades a seleccionar un grup de gestants d'alt risc d'anomalia cromosòmica. Qualsevol mètode de cribratge té com a objectiu assolir una alta taxa de detecció (sensibilitat) com més pròxima al 100% millor i una taxa de falsos positius (1-especificitat) com més baixa millor. Els falsos positius en el diagnòstic prenatal s'han anomenat "amniocentesis innecessàries".

La primera estratègia de cribratge, instaurada als anys 70, va ser seleccionar la població mitjançant l'edat materna. Es preguntava a la gestant l'edat que tenia i s'oferia un procediment invasiu a partir dels 35 anys. Amb aquest criteri era possible detectar el 30% de casos de síndrome Down (taxa de detecció). Lògicament, previ a la consideració de l'edat materna, calia conèixer si hi havia antecedents personals o familiars d'anomalies cromosòmiques equilibrades o desequilibrades.

A la llarga, la implementació d'aquesta estratègia basada en l'edat materna no va tenir cap impacte en el descens de naixements de nadons amb la síndrome de Down, segurament a causa de l'augment incessant de l'edat materna durant aquestes dècades en el món occidental. Per exemple, a Catalunya com ja s'ha dit anteriorment, hi ha en l'actualitat un 24% de gestants amb 35 anys o més, xifra que augmenta fins al 33% quan es refereix a Barcelona ciutat.

El cribratge bioquímic de segon trimestre tenia una previsió de detecció del 65% dels casos de síndrome de Down amb una taxa de falsos positius del 5%. Aquesta previsió de doblar els casos detectats prenatalment s'ha complert segons ens mostren els resultats obtinguts en la població catalana (Prats et al., 2002, Fortuny et al., 2004), resultats similars als obtinguts en d'altres estudis poblacionals.

En referència a les anomalies morfològiques o malformacions, existeix una evidència creixent que hi ha la possibilitat d'un diagnòstic prenatal ecogràfic de moltes de les malformacions que tenen certa expressió estructural, sempre que s'utilitzi un aparellatge adequat i l'ecografista sigui un/a expert/a en aquest camp (Neilson JP, 1998). Aquesta ecografia morfològica està recomanada en l'actualitat a la majoria de països europeus i la Sociedad Española de Ginecología i Obstetricia inclou en el seu protocol 3 ecografies per embaràs. L'efectivitat d'aquesta ecografia presenta una enorme i difícilment explicable variabilitat. Les dades del REDCB dels anys 1992-99 informen que la detecció prenatal de malformacions abans de la setmana 22 se situa en una taxa modesta del 31%, mentre que la detecció prenatal al llarg de tota la gestació és del 51% (REDCB, 2003).

El primer programa de diagnòstic prenatal de Catalunya recomanava la pràctica d'una ecografia de rutina a tota la població de baix risc de malformacions a les 18-20 setmanes, realitzada per ecografistes experts/es amb un ecògraf amb un nivell de prestacions adequat. L'objectiu d'assolir un 60-70% de detecció prenatal abans de les 20-22 setmanes no sembla que s'hagi aconseguit a nivell poblacional. En cas de gestant d'alt risc malformatiu, es recomanava una ecografia dirigida. Malauradament, és sabut que la gran majoria de malformacions apareixen en gestacions de baix risc malformatiu i, per tant, un estudi anatòmic aprofundit està indicat en la totalitat de les embarassades.

Des de l'any 1998 fins a l'actualitat hi ha hagut avenços significatius en el camp del cribratge de la síndrome de Down, que han aconsellat redactar un nou programa de diagnòstic prenatal. Hi ha una sèrie de signes ecogràfics descrits des de fa anys que es troben associats a un risc més alt de cromosomopatia. Són en la

seva majoria trets fenotípics, característics de cromosomopatia, però que en cap cas no són diagnòstics. S'han anomenat marcadors ecogràfics, perquè tenen un valor similar als marcadors bioquímics, i el que presenta una major efectivitat és la translucidesa nugal (TN). La TN consisteix en observar un engruiximent del teixit subcutani a la zona nugal fetal durant el primer trimestre, concretament en el període comprès entre les setmanes 11-14. Un estudi molt ampli ha mostrat que la modificació del risc de síndrome de Down en funció dels valors obtinguts en la mesura de la TN permetia detectar el 77% dels casos de síndrome de Down amb una taxa del 5% de falsos positius (Snijders et al., 1998). Aquests resultats han estat reproduïts en el nostre medi per dos grups, en unes sèries que tampoc no eren poblacionals (Comas et al., 2002; Borrell et al., 2003).

L'efectivitat en el cribratge de la síndrome de Down millora si es valoren conjuntament marcadors ecogràfics i bioquímics durant el primer trimestre. Concretament, es tracta de determinar la TN, la  $\beta$ -hCG i la proteïna plasmàtica A associada a l'embaràs (PAPP-A), en el que s'ha denominat test combinat bioquímic-ecogràfic de primer trimestre. Aquesta combinació de marcadors, que permet obtenir un resultat del cribratge entre les 11-14 setmanes, pot arribar a assolir una taxa de detecció del 90% (sempre per a un 5% de falsos positius) (Spencer et al., 2003; Borrell et al., 2004)

Una opció alternativa al cribratge de primer trimestre consisteix en el cribratge integrat de primer i segon trimestre, en el qual es determina un marcador ecogràfic de primer trimestre (TN), un marcador bioquímic de primer trimestre (PAPP-A) i quatre marcadors bioquímics de segon trimestre (AFP,  $\beta$ -hCG, estriol no conjugat, i inhibina-A) i s'espera a les 15 setmanes per donar el resultat del cribratge.

Hi ha dos grans estudis multicèntrics que han comparat els resultats que haurien obtingut diferents estratègies aplicades a un mateixa població estudiada en diversos moments de la gestació. En l'estudi europeu, el SURUSS Trial, per un 5% de falsos positius, els valors de la taxa de detecció per a la síndrome de Down eren del 60% mitjançant la TN, 83% mitjançant el Test combinat i del 93% mitjançant el Test integrat (Wald et al, 2003). En l'estudi americà, el FASTER trial, les mateixes estratègies de cribratge obtenien unes taxes de detecció similars: 68% (TN), 85% (Combinat) i 95% (Integrat) (Malone et al., 2005).

Davant la coexistència de diverses estratègies de cribratge de la síndrome de Down, organismes de caire diferent han hagut de prendre posició. Recentment l'International Down Syndrome Screening Group (IDSSG, 2004) ha consensuat una declaració basada en 4 punts:

- a) L'edat materna com a criteri únic de cribratge de la síndrome de Down ha d'ésser abandonada
- b) A les gestants que desitgin un cribratge precoç s'ha d'oferir la determinació ecogràfica de la TN combinada amb els marcadors sèrics materns en el primer trimestre.
- c) A les gestants que consultin després de les 14 setmanes s'ha d'oferir un cribratge bioquímic que inclogui 4 marcadors.
- d) Hi ha indicis que es poden aconseguir uns resultats millors si s'incorporen marcadors de primer i segon trimestre en un únic test, tot i que la seva practicalitat encara està pendent de confirmació.

El National Screening Committee (NSC) del Servei Nacional de Salut britànic (NHS) ([www.nelh.nhs.uk/screening/dssp/home.htm](http://www.nelh.nhs.uk/screening/dssp/home.htm)) va publicar l'any 2004 les recomanacions per al cribratge prenatal de la síndrome de Down (National Down's Syndrome Screening Programme for England, 2004). Aquest informe junt amb la guia clínica del National Institute for Clinical Excellence del NHS per a l'atenció prenatal (Clinical Guideline 6, NICE, 2003) conclouen que, durant l'any 2005, l'elecció de l'estratègia de cribratge s'ha de realitzar entre els mètodes capaços de proporcionar una taxa de detecció d'almenys un 60%, amb una taxa de falsos positius del 5% (Taula 1.1). A partir d'abril del 2007 només seran acceptables aquells mètodes de cribratge capaços de detectar el 75% de casos de síndrome de Down amb una taxa de com a màxim el 3% de falsos positius. Remarca que la TN conjuntament amb l'edat materna no compleix aquests darrers requeriments i que només existeixen 4 proves en l'actualitat que els compleixen (Taula 1.2):

- a) test integrat: és el més acurat per a les gestants que es volen esperar fins al segon trimestre
- b) test combinat: és el més adequat per a les gestants que desitgen un cribratge de primer trimestre
- c) test serològic integrat: el millor si no hi ha garanties d'una determinació fiable de la TN
- d) test quàdruple: per a les gestants que consulten en el segon trimestre

#### 1.4 Proposta de cribratge prenatal

El cribratge prenatal de la síndrome de Down s'ha d'oferir a totes les gestants, preferentment durant el primer trimestre, que no tinguin cap dels següents factors de risc: fill o gestació prèvia amb cromosomopatia documentada i parental, pare o mare portadors d'una anomalia cromosòmica equilibrada o bé història familiar de malaltia de transmissió monogènica amb diagnòstic prenatal disponible. El Test combinat bioquímic-ecogràfic esdevé la millor opció, ja que és un mètode acurat de cribratge alhora que proporciona els resultats de manera precoç en la gestació. Aquest mètode consisteix en la determinació de la f $\beta$ -hCG (fracció  $\beta$  lliure de la gonadotrofina coriònica) i la PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A) conjuntament amb la translucidesa nucal (TN), en el període gestacional comprès entre les 8 i les 13 setmanes. Aquest test s'oferirà universalment a totes les gestants de qualsevol edat, ja que en l'actualitat no es recomana cribrar en funció de l'edat materna considerada aïlladament. El punt de tall (índex de risc a partir del qual s'indica una prova invasiva) serà 1/250, calculat a terme.

Si la gestant consulta a partir de la setmana 14 fins a la 20, s'efectuarà el cribratge bioquímic de segon trimestre, en el període gestacional definit en el primer programa de diagnòstic prenatal. El test recomanat és el Quàdruple Test amb la utilització de 4 marcadors, l'alfa-fetoproteïna (AFP), la f $\beta$ -hCG, l'estriol no conjugat (uE3) i la inhibina-A (Wald et al., 2003). En aquest cas es disposa de la determinació de l'AFP en segon trimestre que es pot utilitzar com a mètode de cribratge per als defectes de tub neural (DTN). El valor de tall a utilitzar és de 2,5 Múltiples de la Mediana (MoM).

En el cas de cribratge de primer trimestre no es disposarà del cribratge bioquímic de DTN. Aquest marcador bioquímic com a mètode de cribratge addicional a l'ecografia de les 18-21 setmanes té un valor controvertit i se'n recomana l'eliminació.

El cribratge de les anomalies estructurals fetals (malformacions), incloent-hi el defecte de tub neural, es manté com a principal objectiu de l'ecografia morfològica de les 18-21 setmanes. De tota manera, ja que s'introdueix una ecografia reglada a les 12-13 setmanes, algunes d'aquestes malformacions es podran beneficiar d'una detecció més precoç.

**Taula 1.1: Mètodes de cribratge de síndrome de Down que presenten una detecció mínima del 60% amb una taxa màxima de falsos positius del 5%**

Edat gestacional	Nom del test	Marcadors
11-14 s.	TN	TN
14-20 s.	Combinat	TN+fβ-hCG+PAPP-A
	Triple	AFP+ fβ-hCG+uE3
	Quàdruple	AFP+ fβ-hCG+uE3+Inh-A
11-14 i 14-20 s.	Integrat	TN+AFP+ fβ-hCG+uE3+Inh-A
	Integrat sèric	AFP+ fβ-hCG+uE3+Inh-A

**Taula 1.2: Mètodes de cribratge de síndrome de Down que presenten una detecció mínima del 75% amb una taxa màxima de falsos positius del 3%**

Edat gestacional	Nom del test	Marcadors
11-14 s	Combinat	TN+fβ-hCG+PAPP-A
14-20 s.	Quàdruple	AFP+ fβ-hCG+uE3+Inh-A
11-14 i 14-20 s.	Integrat	TN+AFP+ fβ-hCG+uE3+Inh-A
	Integrat sèric	AFP+ fβ-hCG+uE3+Inh-A

## 1.5. Bibliografia

- Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman.* Clinical guideline 6. London, National Institute for Clinical Excellence, 2003
- Armelles M, Prats R, Salleras LI. *Programa d'anomalies congènites a Catalunya.* Barcelona: Direcció General de Salut Pública, 1998 (inèdit)
- Borrell A, Casals E, Fortuny A, Farre MT, Gonce A, Sanchez A, Soler A, Cararach V, Vanrell JA. *First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study.* Prenat Diagn 2004;14:541-545.
- Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio A, Cararach V, Fortuny A. *Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy.* Prenat Diagn 2003;23:921-926.
- Comas C, Torrents M, Muñoz A, Antolin E, Figueras F, Ehevarria M. *Measurement of nuchal translucency as a single strategy in trisomy 21 screening: Should we use any other marker?* Obstet Gynecol 2002;100:648-654.
- Connor M, Ferguson-Smith M. *Essential Medical Genetics (5th edition).* Blackwell Science. Oxford, 1997.
- Estrada MD, Sánchez E, Aymerich M. *Programes de detecció prenatal de la síndrome de Down a Espanya.* Informatiu Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques 2003; 30: 7-9.
- Fortuny A, Farre MT, Borrell A, Casals E, Mercade I, Seres A, Cararach V. *Cribado bioquímico y ecográfico de aneuploidia fetal en el segundo trimestre de la gestacion.* Progr Obstet Ginecol 2004; 47:257-263
- International Down's Syndrome Screening Group. *(IDSSG) Position Statement.* Down's Syndrome News. London. 2004. 11, 16. [www.leeds.ac.uk/idssg/position%20statement.htm](http://www.leeds.ac.uk/idssg/position%20statement.htm)
- Jané M, Prats R, Plasència A. *Indicadors de salut materno-infantil de Catalunya 2003-2005.* Barcelona: Direcció General de Salut Pública, 2008.
- 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.* N Engl J Med 2005;353:2001-11.
- Neilson JP. *Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy.* The Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 4. Art. No.: CD000182. DOI: 10.1002/14651858.CD000182
- On-line Mendelian inheritance in Man (OMIM)* [www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html)
- Prats R, Armelles M, Salleras L, Fortuny A. *Catalonia: The effect of the screening and prenatal diagnosis program on Down's syndrome trends.* Down's Syndrome Screening News 2002;9: 32-33.
- Protocol de seguiment de l'embaràs.* Segona edició revisada. Barcelona: Direcció General de Salut Pública, 2005
- Registre de Defectes Congènits de la Ciutat de Barcelona. Informe anual 2003.* Agència de Salut Pública. Consorci Sanitari de Barcelona. [www.aspb.es/quefem/docs/REDCB\\_informe2003.pdf](http://www.aspb.es/quefem/docs/REDCB_informe2003.pdf)
- Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. *UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation.* Lancet 1998;351:343-346
- Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. *Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic. A review of three years prospective experience.* Br J Obstet Gynecol 2003;110:281-286



UK National Screening Committee. *National Down's Syndrome Screening Programme for England. A hand book for staff*. UK National Screening Committee. National Screening Programmes Directorate. ISBN 09543684-1-X 2004.

Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, Canick JA. *Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy*. Br Med J 1988;297:883-7.

Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. *2003 a Antenatal screening for Down's Syndrome with the quadruple test*. Lancet 2003;361:835-36

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. *2003 b First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS)*. J Med Screen 2003;10:56-104.

# Metodologia

## 2

Per a l'elaboració d'aquest protocol s'ha dut a terme una recerca bibliogràfica utilitzant les bases de dades mèdiques Cochrane Library i Medline i una revisió de la literatura grisa relacionada amb el tema. Tot aquest material ha permès establir les bases a partir de les quals es proposa un canvi en el plantejament del diagnòstic d'anomalies congènites fetals a Catalunya.

Així mateix es va establir un panell de més de 50 experts de caràcter interdisciplinari que va assessorar en el contingut de cadascun dels capítols del protocol. Es van constituir cinc grups de treball que responien a cinc aspectes rellevants del protocol: tècniques de laboratori, tècniques ecogràfiques, tècniques informàtiques, tècniques invasives i informació i aspectes legals i ètics. Per a cadascun dels grups es va nomenar un responsable que en coordinava les tasques.

El protocol està estructurat en vuit capítols. En el capítol introductori es justifica el programa de diagnòstic prenatal, s'expliquen les estratègies vigents de cribratge prenatal i es realitza una proposta de modificació. En el segon capítol es descriu la metodologia que s'ha seguit en tot el procés. En el tercer capítol s'expliquen les tècniques de laboratori utilitzades en el cribratge del primer i segon trimestre, així com el circuit de peticions i les condicions de transport de mostres. El quart capítol tracta aspectes relacionats amb la tècnica ecogràfica en el diagnòstic prenatal d'anomalies congènites (acreditació dels/de les ecografistes, mesures en primer i segon trimestre, especialment la translucidesa nugal, entre d'altres). El cinquè capítol fa referència a les tècniques invasives empleades en els embarassos d'alt risc (amniocentesi, cordocentesi i biòpsia corial). En el sisè capítol es descriuen els procediments de recollida, de registre i d'anàlisi de dades per al càlcul del risc. El penúltim capítol tracta qüestions d'informació i de consell, així com aspectes ètico-legals del diagnòstic prenatal. Per últim, es proposen indicadors de procés i de resultats del programa.

Com a complement al protocol s'ha elaborat un opuscle de caràcter divulgatiu. L'elaboració d'aquest material es porta a terme mitjançant la col·laboració de professionals de l'àmbit de salut maternoinfantil. Així mateix, el document informatiu es distribueix a una mostra de dones embarassades que transmeten la seva opinió per poder validar-lo i editar-lo definitivament. El document es planteja com un material que explica de manera clara i senzilla què és la síndrome de Down, quines són les proves a les quals caldrà sotmetre la dona si accepta participar en el programa de cribratge i quin grau de fiabilitat tenen les esmentades proves. També s'explica quines proves invasives de diagnòstic tenen al seu abast les dones que presentin un risc elevat a la prova de cribratge així com els riscos d'aquestes proves perquè les dones puguin prendre la decisió adequada a cada cas.



# Tècniques de laboratori per al cribratge de la síndrome de Down i dels defectes del tub neural

## 3.1 Cribratge combinat de primer trimestre

En el cribratge combinat bioquímic-ecogràfic de primer trimestre, l'extracció de sang materna per a la determinació de la fracció lliure de la gonadotrofina coriònica (f $\beta$ -hCG) i la proteïna plasmàtica A associada a l'embaràs (PAPP-A) es pot fer en el període gestacional comprès entre les 8 i 13 setmanes d'amenorrea. Tenint en compte que la mesura de la translucidesa nugal (TN) s'ha d'efectuar entre les setmanes 11 i 13, tal i com s'esmenta en el capítol dedicat a les tècniques ecogràfiques, els dos períodes gestacionals només coincideixen en aquestes dues setmanes. Per aquest motiu es proposen dues possibilitats: realitzar primer l'extracció i posteriorment l'ecografia (en 2 temps) o realitzar les dues determinacions simultàniament el mateix dia (en un temps). En la primera opció s'haurà d'esperar la determinació de la TN per introduir les dades en el programa de càlcul i poder informar de l'índex de risc. El circuit que s'haurà de seguir en cada una de les dues opcions es detalla gràficament en els annexes 3.1 i 3.2. L'opció en un sol temps és la més recomanable ja que permet a l'embarassada sotmetre's a les dues determinacions en una sola visita al centre sanitari.

Al mercat existeixen diferents equips comercials per a la determinació dels paràmetres bioquímics esmentats. En principi, es consideraran adients si compleixen els requisits per a la contractació dels laboratoris que s'exposen en aquest apartat. El compliment d'aquests requisits es considera suficient per a garantir i assegurar uns resultats fiables i transferibles entre els laboratoris capacitats per a la realització del cribratge prenatal.

## 3.2 Cribratge bioquímic de segon trimestre

En el cas que la gestant consulti a partir de les 14 setmanes s'oferirà el cribratge bioquímic de segon trimestre, el qual era fins a l'actualitat el mètode recomanat per a l'estimació del risc de Síndrome de Down (SD). En el cribratge bioquímic de segon trimestre s'afegiran a l'actual 2 marcadors més, l'uE3 i la inhibina-A de manera que en total es recomana la determinació de 4 marcadors bioquímics l'AFP, l'f $\beta$ -hCG, l'uE3 i la inhibina-A, cribratge anomenat Quàdruple test.

Els nivells d'uE3 són un 25-30% més baixos en les gestants amb un fetus amb SD en relació a les gestacions normals. La seva addició al cribratge del segon trimestre que s'havia recomanat en l'anterior programa i que utilitzava només 2 marcadors (doble Test), millora la taxa de detecció de la síndrome de Down en un 5-10% (Wald et al., 1999) i redueix els falsos positius suficientment per justificar el cost de la seva mesura (Mc Rae et al., 1997).

L'addició de la inhibina-A suposa un augment de la taxa de detecció de SD tenint en compte les diverses sèries que utilitzen l'equip que ha sortit al mercat més recentment, que és de més curta i fàcil elaboració, i que té una millor reproductibilitat. Encara que la seva realització tècnica continua essent problemàtica, ja que s'ha descrit que la variació entre diferents lots es del ordre del 30% (Erickson et al., 2004) i el coeficient de variació al nivell 2 (nivell corresponent al moment en que es realitza el cribratge) és de l'ordre d'un 7,6%, el guany incremental en la detecció de SD entre el quàdruple test (f $\beta$ -AFP, hCG, uE3 i Inh-A) i el triple test (f $\beta$ -AFP, hCG, uE3) oscil·la entre un 7% a l'estudi SURUSS i un 11% a l'estudi FASTER, dos dels estudis més recents i amb major grandària mostral.

### 3.3. Sol·licitud de cribratge prenatal

Les dades que s'han d'incloure en el volant de sol·licitud de cribratge de primer trimestre s'especifiquen a l'annex 3.3 i es refereixen als següents apartats:

- Dades de la gestant
- Dades relatives a la gestació actual
- Informació referent al metge/essa o llevador/a sol·licitant i al lloc d'extracció
- Dades de l'ecografia

En el cas que les dones no arribin al primer trimestre, algunes d'aquestes dades també es recolliran en l'informe de sol·licitud del cribratge de segon trimestre (veure annex 3.5.).

#### 3.3.1 Dades de la gestant

- Nom i cognoms
- Identificació: preferible CIP, possibilitat d'afegir també el DNI o el passaport
- Data de naixement
- Municipi de residència (possibilitat de codi postal)
- Telèfon de contacte
- Posició socioeconòmica
- Raça/ètnia (blanca/negra/asiàtica/altres, especificant-les)
- Pes (en kg)
- Diabetis insulíndependent (No/Sí, ben controlada/Sí, no controlada)
- Consum de tabac (No/Sí, especificant el nombre aproximat de cigarretes/dia)
- Gestació prèvia amb anomalia cromosòmica (No/Sí: síndrome de Down, síndrome d'Edwards, altres, especifiqueu-les)
- Pèrdues prèvies a l'extracció (No/Sí)

Es poden agrupar tots els factors de correcció (raça/ètnia, pes, DM, etc.) en un apartat sota el qual hi pot constar una llegenda que adverteixi que l'absència d'aquestes dades pot influir en el resultat final del risc calculat.

#### 3.3.2 Dades de la gestació

- Única/Múltiple/Desconeguda. S'especificarà el nombre de fetus i en la gestació gemel·lar si és bicorial o monocorial amb la finalitat de calcular dos riscos diferents o un de sol, respectivament.
- Edat gestacional per amenorrea
- Fórmula obstètrica
- Només si la gestació s'ha obtingut per donació d'ovòcits: edat de la donadora d'ovòcits (anys). En cas de desconeixement, es prendrà l'edat de 25 en consideració.

### 3.3.3 Dades del/de la professional sanitari/ària sol·licitant

- Nom i cognoms (i signatura)
- Número de col·legiat/ada
- Telèfon de contacte
- Data de la sol·licitud
- Centre d'extracció
- Data de l'extracció

### 3.3.4 Dades ecogràfiques

- Data de l'ecografia
- Mesura de la longitud cefalocaudal (LCC) (en mm)
- Mesura de la TN (en mm)
- Nom, cognoms i signatura de l'ecografista, i
- Telèfon de contacte de l'ecografista

Si l'extracció i l'ecografia es fan en un sol temps, el/la professional sanitari/ària complimentarà totes les dades, incloses les ecogràfiques. En cas de l'opció en dos temps, pot ser adequat utilitzar el mateix model de sol·licitud i fer arribar les dades ecogràfiques després de l'ecografia pels canals recomanats.

## 3.4. Informe del resultat del cribratge

La via de notificació del resultat del cribratge variarà en funció del valor del risc obtingut. Quan correspongui a un risc elevat ( $\geq 1/250$ ), el laboratori de referència ha d'informar amb urgència el/la professional sanitari/ària en un termini màxim de 48 h. des de l'extracció. En els casos de baix risc ( $< 1/250$ ) el termini es pot ampliar fins a 5 dies. Per emetre aquest resultat, s'utilitzarà qualsevol sistema que garanteixi la confidencialitat de la gestant.

A l'informe del resultat han de constar, com a mínim, les dades que figuren en l'annex 3.4. El/la professional sanitari/ària ha de facilitar a la gestant una còpia d'aquest informe. Les dades mínimes que hauran de constar en l'informe són les següents:

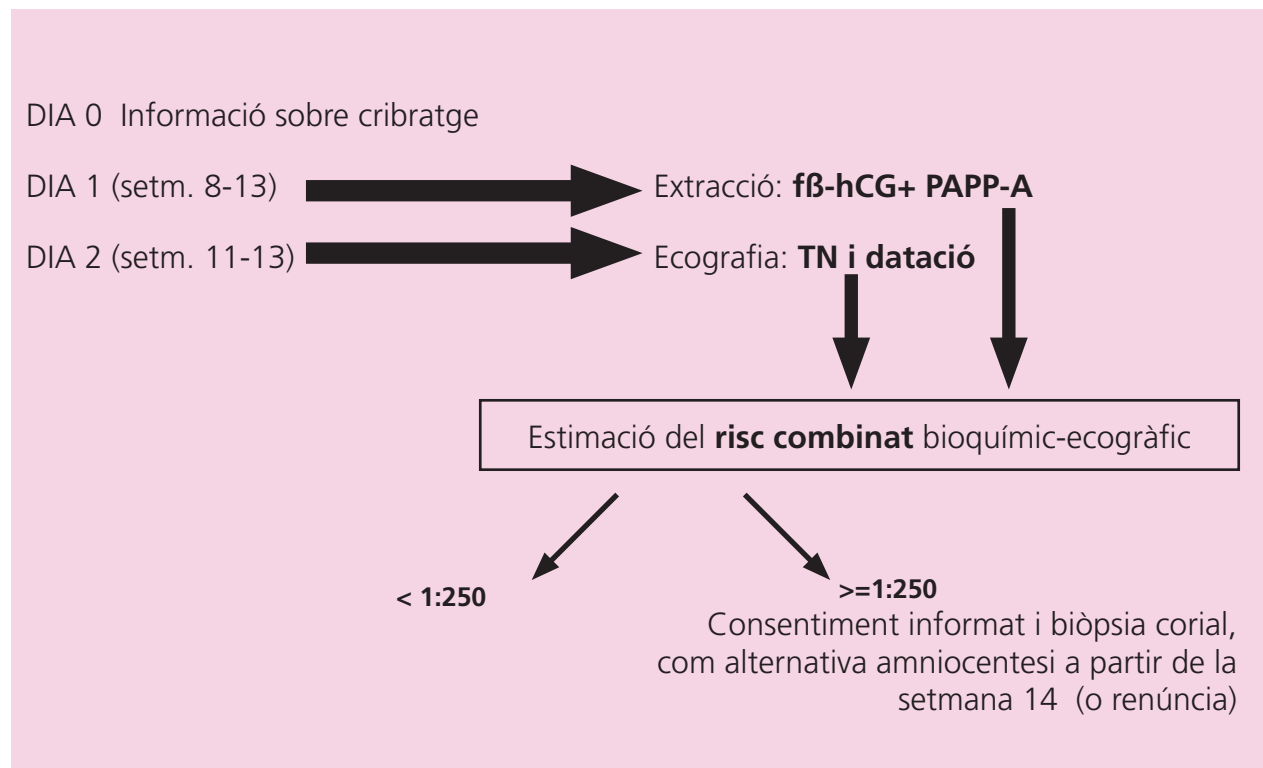
- Identificació del laboratori (nom, població, adreça, telèfon, etc.). Identificació (nom i cognoms, centre de treball) del/de la metge/essa o llevador/a sol·licitant
- Identificació de la gestant: nom i cognoms, número d'identificació (CIP, DNI o altres)
- Edat de la gestant en la data probable de part. Opcionalment, a més, hi pot constar la data de naixement de la gestant
- Factors de correcció aplicats: raça, pes, tabac, diabetis. També si la gestació és única o múltiple i, en aquest cas, si es bicorial o monocorial.
- Data i edat gestacional (setmanes i dies) del dia de l'extracció de sang materna, especificant que l'edat gestacional s'ha obtingut a partir de la mesura ecogràfica de la longitud cefalocaudal.
- Data de l'ecografia i mesura de la longitud cefalocaudal. Edat gestacional (setmanes i dies) en el dia de l'ecografia, derivada de la longitud cefalocaudal.
- Valor de  $f\beta$ -hCG en ng/mL i la seva correspondència en MoM

- Valor de PAPP-A en UI/ml i correspondència en MoM
- Mesura de TN en mm i correspondència en MoM
- Risc de síndrome de Down (1 entre n)
- Risc de síndrome d'Edwards (1 entre n)
- Comentari breu relatiu a la interpretació d'aquests riscos. Per exemple "risc baix" o bé "risc elevat, es recomanen estudis addicionals"
- Comentaris, com en el cas de valors extrems dels marcadors segons l'informe elaborat pel grup de Software o quan s'escaigui, l'aplicació de la correcció del risc per gestació prèvia afecta de síndrome de Down
- Data de l'informe i signatura del responsable
- Si l'informe és una còpia o bé si s'ha recalculat el risc caldrà que hi constin tant la data de l'informe original com la data de la còpia o de l'esmena
- Si falten dades, s'ha de fer constar a l'informe.

### **3.5. Circuit del cribratge prenatal per al primer trimestre**

L'extracció de sang per a la determinació de f $\beta$ -hCG i PAPP-A s'haurà de realitzar entre les setmanes 8 i 13 de gestació i l'ecografia per a la mesura de la TN, entre les setmanes 11 i 13. Aquests períodes gestacionals permeten, com ja s'ha comentat, dues modalitats diferents per a la realització del cribratge del primer trimestre: en dos temps o bé en un sol temps, ja que els dos períodes coincideixen durant les setmanes 11-13.

## Algoritme del cribratge de primer trimestre





### 3.5.1 Extracció a les 8-13 setmanes i ecografia a les 11-13 setmanes

El/la professional sanitari/ària lliura a la gestant un full duplicat en el qual consta una identificació de codi de barres alfa-numèric o un altre tipus d'identificació equivalent, en cada full. En el moment de l'extracció de la sang, la gestant haurà de lliurar al laboratori el primer full de la sol·licitud, en el qual consten totes les dades personals que s'han d'introduir en el programa informàtic. També s'introduiran les dades bioquímiques obtingudes de l'anàlisi de la f $\beta$ -hCG i PAPP-A, a l'espera d'introduir les dades ecogràfiques.

En un segon temps, a les 11-13 setmanes es realitza l'ecografia per determinar la TN i la longitud cefalocaudal. Aquestes dades s'han d'afegir a les que ja s'havien introduït prèviament, quan la gestant es va fer l'extracció de la sang. Per facilitar-ho es farà servir el segon full de sol·licitud del duplicat inicial que arribarà al laboratori juntament amb les dades ecogràfiques (TN i edat gestacional) i l'analista les introduirà al programa informàtic. Si el programa s'executés en xarxa, aquestes dades es podrien introduir directament sense passar pel laboratori. L'informe del cribratge, elaborat per l'analista, es lliurarà al/la la professional sanitari/ària que serà qui informarà l'embarassada.

### 3.5.2 Extracció i ecografia simultània a les 11-13 setmanes

Aquesta opció, que és la que es recomana, es basa en realitzar l'ecografia i l'extracció de sang el mateix dia. L'ecografia es farà en primer lloc i en el moment de l'extracció l'embarassada lliurarà al laboratori, o als mòduls d'extracció, el full de sol·licitud del cribratge amb les dades de l'ecografia (TN i l'edat gestacional), ja emplenades. L'analista introduirà totes les dades en el programa informàtic per calcular el risc. Aquest es lliurarà al/la la professional sanitari/ària perquè informi l'embarassada.

## 3.6 Condicions i requeriments de transport de les mostres

Els mòduls d'extracció han d'enviar les mostres de sèrum per realitzar-ne els cribratges bioquímics, juntament amb les peticions corresponents, als laboratoris de referència corresponents, utilitzant els sistemes de transport amb refrigeració habituals amb control de la cadena de fred i seguint les indicacions de temps i temperatura establertes. Es recorda que s'ha d'evitar l'exposició de les mostres a temperatures elevades (mostres prop de la finestra o font de calor) perquè podria provocar la dissociació de la f $\beta$ -hCG.

Per tal d'evitar transports innecessaris, es recomana concentrar els dies d'extracció de les mostres de sang a un nombre ajustat al volum de demanda assistencial de cada centre.

### 3.6.1 Característiques rellevants per a la determinació de PAPP-A

Si no pot ser sèrum, la mostra alternativa mai no podrà ser recollida en un tub que contingui EDTA, donat que l'EDTA provoca canvis estructurals (Spencer, Ann Clin Biochem 2003). Amb plasma extret amb heparina està publicat un estudi amb només 10 mostres i en un sol analitzador. La correlació és bona ( $r : 0,996$ ) però s'obtenen valors d'un 2,3% més baixos, per la qual cosa es desaconsella.

Encara que la molècula de PAPP-A sembla ser relativament estable a temperatura ambient i la refrigeració no afecta els nivells en sèrum, si que és contaminable, amb la qual cosa s'aconseja treballar aquest paràmetre abans de 24 hores o bé mantenir la mostra a  $-20^{\circ}\text{C}$  (és estable fins a 2 mesos).

### 3.6.2 Característiques rellevants per a la determinació d'Estriol no conjugat

Les concentracions d'Estriol estan subjectes a episodis diürns de variació (Lin TM et al., 1974; NCCLS, 1998; Mc Rae et al., 2003; Mc Gregor et al., 1999) però fins a l'actualitat no s'ha descrit que aquestes variacions

influenciïn en els resultats del cribratge. És important, però, que es centrifuguïn els tubs com més aviat millor perquè l'Estriol no és estable en sang total. Pel mateix motiu és recomanable l'ús de tubs amb separadors.

### **3.6.3 Característiques rellevants per a la determinació d'Inhibina-A**

Es pot fer servir sèrum o plasma. Les mostres es poden conservar a 2-8°C durant 24 hores màxim o bé congelar-les a -20°C un màxim de 30 dies. S'ha d'evitar la congelació i descongelació repetida de les mostres.

### **3.6.4 Conclusions**

La mostra d'elecció serà sèrum. S'ha de centrifugar com més aviat millor, emmagatzemar el tub tapat a 2-8°C i processar la mostra abans de 24 hores o bé mantenir-la a -20 °C fins a la seva anàlisi.

## **3.7 Requisits per a la contractació dels laboratoris de bioquímica clínica per al cribratge prenatal de primer trimestre**

Per tal d'assegurar un cribratge acurat (una baixa taxa de falsos negatius i de falsos positius) es considera indispensable que els laboratoris de bioquímica compleixin els requisits següents:

- L'experiència en determinacions ha de correspondre, com a mínim, a la generada per 1.000 embarassos l'any.
- S'han de tenir establerts valors propis de les medianes de cada magnitud per a cada setmana gestacional. Per a dur a terme aquest càlcul, s'han de tenir processades un mínim de 100 mostres per a cada setmana gestacional, entre les setmanes 8 i 13 incloses.
- El 95 % dels informes del resultat del cribratge per a la síndrome de Down s'han d'emetre en el termini màxim de 5 dies des de l'extracció.
- El punt de tall utilitzat per definir una gestació com de risc elevat per a la síndrome de Down, així com per a la síndrome d'Edwards, es d'1 en 250, a terme.
- Els laboratoris han de participar en un programa de control de qualitat extern i han de ser capaços de demostrar que els seus resultats són satisfactoris.
- Entre el personal del laboratori hi ha d'haver un/a facultatiu/iva responsable del cribratge bioquímic que s'encarregarà de la gestió del programa, de coordinar els aspectes bioquímics amb els ecogràfics, de seguir els resultats tant dels falsos positius com dels negatius, de l'anàlisi de les dades i del seu enviament per a la posterior avaluació del programa d'àmbit comunitari.
- Ha d'existir una política documentada de com s'ha de dur a terme el cribratge per a la síndrome de Down amb la descripció dels marcadors establerts com a òptims.
- Els procediments d'intralaboratori de control de qualitat han de realitzar-se i han d'estar documentats. S'han de calcular les relacions de positivitat mensuals o setmanals, els resultats del control de qualitat intern i les medianes dels MoMs. Aquest paràmetre ha de ser idealment molt pròxim a 1, i constitueix un indicador que les medianes de f $\beta$ -hCG i PAPP-A utilitzades són adequades.
- El laboratori ha de participar en auditories multidisciplinàries en relació al cribratge per a la síndrome de Down a nivell local i regional.
- Els laboratoris han de participar en la comissió de seguiment i avaluació del cribratge bioquímic del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya
- L'avaluació dels resultats obtinguts s'ha de tenir en compte per a la renovació de la contractació dels serveis sanitaris.

### 3.8 Bibliografia

*Antenatal screening –working standards incorporating those for the National Down Syndrome screening programme for England.* Laboratory Standards for Down Syndrome Serum Screening. NHS. UK National Screening Committee. January 2003.

Benn PA, Fang M, Egan JF, Home D, Collins R. *Incorporation of Inhibin-A in Second-Trimester Screening for Down Syndrome.* *Obstetrics and Gynecology* 2003; 101(3): 451-454.

Erickson JA, Ashwood ER, Gin CA. *Evaluation of a dimeric Inhibin-A assay for assessing fetal Down Syndrome.* *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128(4):415-420.

Kellner LH, Weiner Z, Weiss RR, Neuer M, Martin GM, Mueenuddin M, Bombard A. *Triple marker (alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, human chorionic gonadotropin) versus alpha-fetoprotein plus free-beta subunit in second-trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome: a prospective comparison study.* *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1306-9

Lambert-Messerlian GM, Canick JA. *Clinical application of Inhibin A measurement: prenatal serum screening for Down Syndrome.* *Seminars in reproductive medicine* 2004; 22: 235-242.

Lin, T.M , Galbert SP, Kiefer D., Spellacy WN, Gall S. *Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins.* *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118(2):223-36

MacRae AR, Gardner HA, Allen LC, Tokmakejian S, Lepage N. *Outcome validation of the Beckman Coulter Access Analyzer in second trimester Down syndrome serum screening application.* *Clin Chem* 2003; 49: 69-76

Massé J, Summers A, Cherian G, Forest JC. *Transportation of Maternal Serum Specimens for Screening for Chromosomal Aneuploidies: Effect of Seasonal Variations, Distance, and Freezing on the Stability of the Biological Markers.* *Clin Bioch* 2000;33:273-7

Mc Gregor JA, Hastings C, Roberts T, Barrett J. *Diurnal variation in saliva estriol level during pregnancy: a pilot study.* *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (1S-III): 223S-225S

*National Committee for Clinical Laboratory Standards Procedures for the Collection of diagnostic blood specimens by venipuncture approved standard, 4 th ed.* NCCLS Document 43-A4. Wayne, PA. NCCLS 1998.

Nicolaides KH. *Nuchal translucency and other first-trimester sono-graphic markers of chromosomal abnormalities.* *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 45-67

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.* *Obstet Gynecol* 2006; 107: 167-73

Spencer K. *The influence of different simple collection types on the levels of markers used for Down's Syndrome Screening as measured by the kriptor immunoassay system.* *Ann Clin Biochem* 2003;40:166-8

Wald NJ, Kennard A, Hackshaw AK, McGuire A. *Antenatal screening for Down's Syndrome.* *J Med Screen* 1997;4:181-246

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaww 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

Wapner R, Thom E, Simpson JL et al. *for the First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group: First trimester screening for trisomies 21 and 18.* *N Eng J Med* 2003; 349 (15): 1405-1413

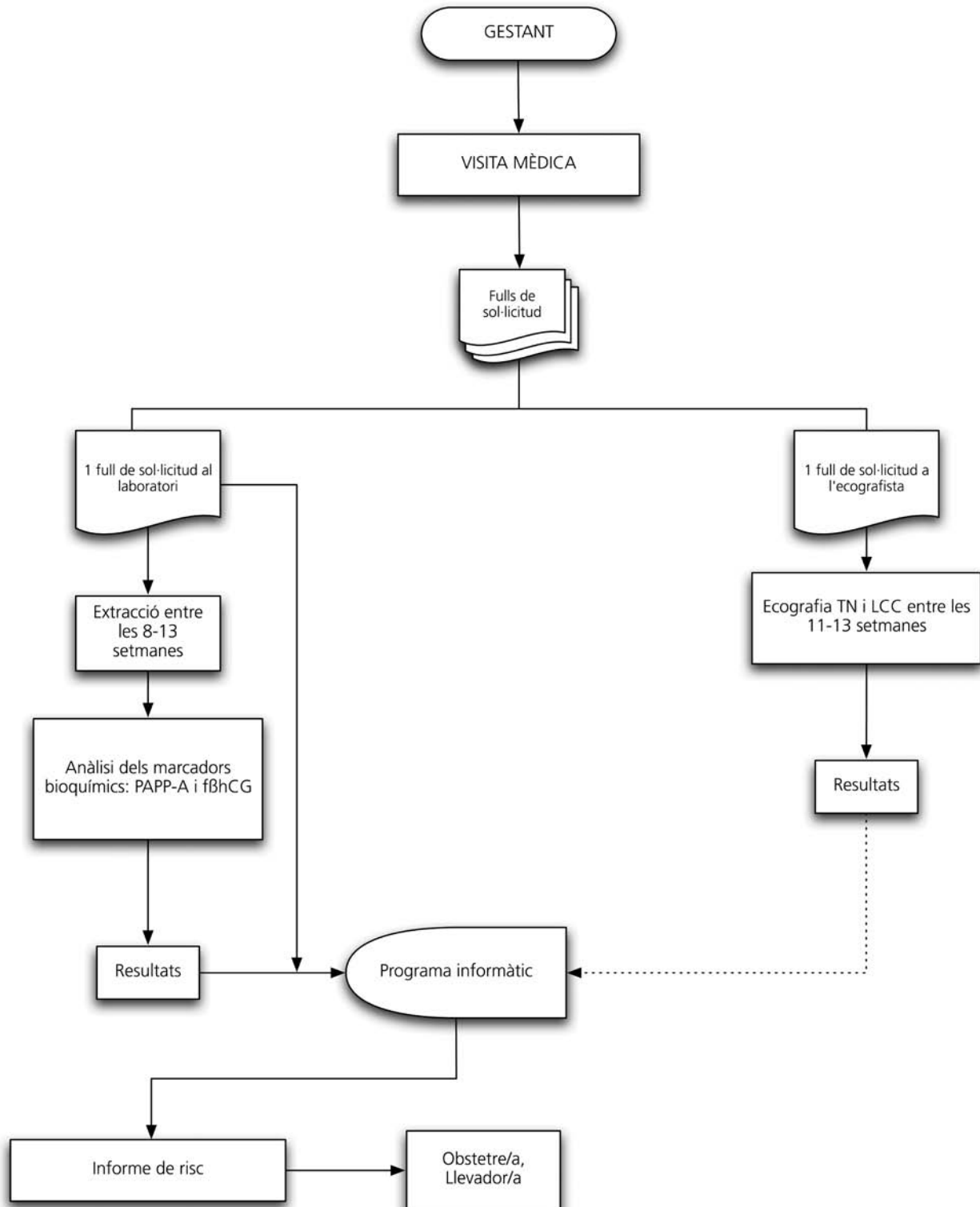
**Annex 3.1**

CRIBRATGE DE PRIMER TRIMESTRE EN 2 TEMPS

LABORATORI

OBSTETRE/A-LLEVADOR/A

ECOGRAFISTA



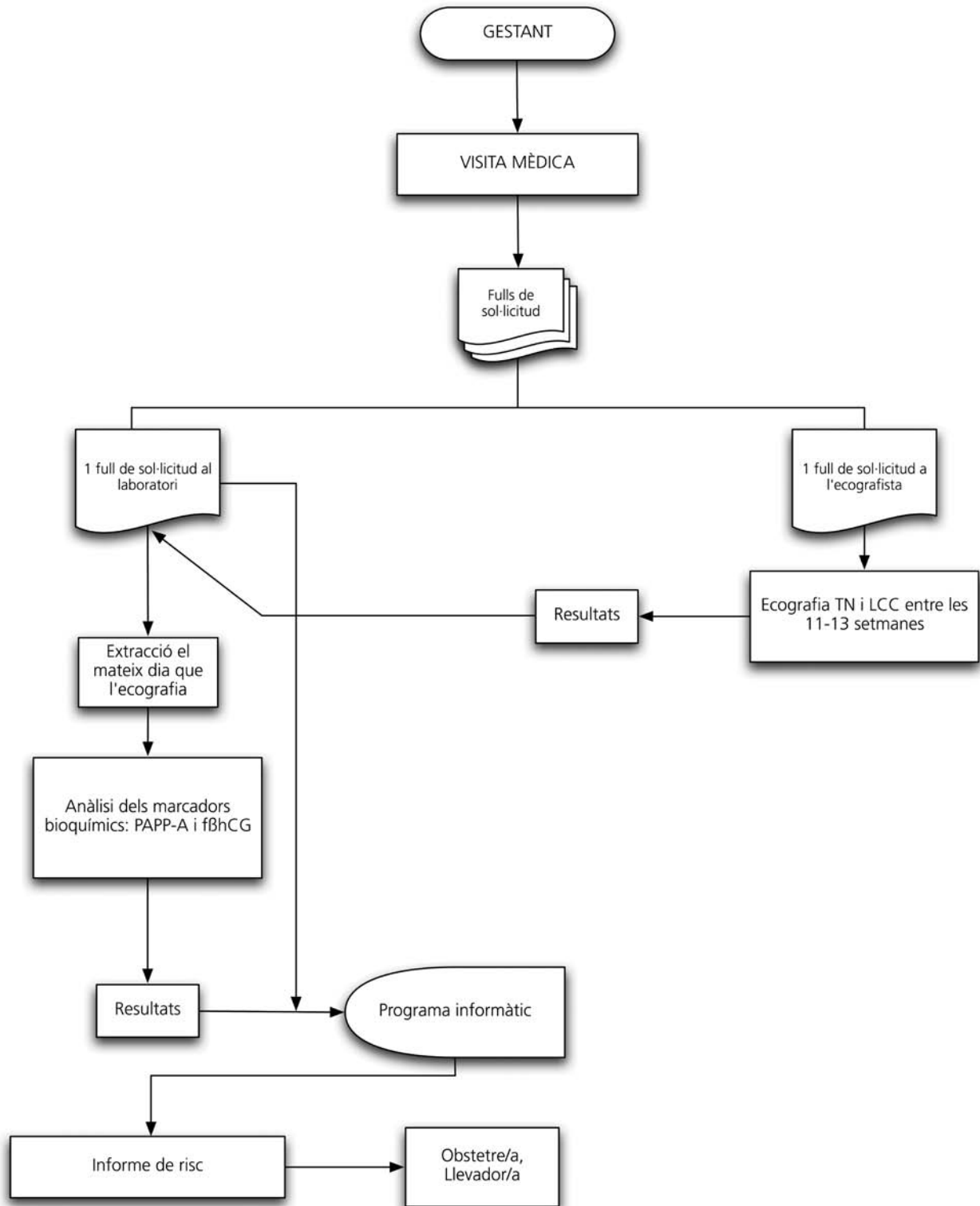
Annex 3.2

CRIBRATGE DE PRIMER TRIMESTRE EN 1 TEMPS

LABORATORI

OBSTETRE/A-LLEVADOR/A

ECOGRAFISTA



### Annex 3.3 Model de sol·licitud de cribratge de primer trimestre

<b>Dades de la gestant</b>												
Nom	1r cognom	2n cognom										
CIP	Telèfon											
Adreça	Municipi/localitat	Codi postal										
Regió Sanitària de residència	Data de naixement	Nombre d'embarassos anteriors (fórmula obstètrica)										
Classe social <sup>1</sup>	Nivell d'estudis <sup>2</sup>	<table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="text-align: center;">_ / _</td> <td style="text-align: center;">/</td> <td style="text-align: center;">_ / _</td> <td style="text-align: center;">/</td> <td style="text-align: center;">_ / _</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">GT</td> <td></td> <td style="text-align: center;">PP</td> <td></td> <td style="text-align: center;">A / FV</td> </tr> </table>	_ / _	/	_ / _	/	_ / _	GT		PP		A / FV
_ / _	/	_ / _	/	_ / _								
GT		PP		A / FV								
<b>Factors de correcció</b> (l'absència d'aquestes dades pot influir en el resultat final del risc calculat)												
Raça/ètnia												
<input type="checkbox"/> blanca <input type="checkbox"/> negra <input type="checkbox"/> asiàtica <input type="checkbox"/> altra (especifiqueu-la):												
Pes												
kg	Consum de tabac											
	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> sí (especifiqueu el nombre aproximat de cigarrets/dia):											
Diabetis insulínodpendent												
<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> sí, ben controlada <input type="checkbox"/> sí, no controlada												
Gestació prèvia amb malformacions												
<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> sí (especifiqueu quina):												
<b>Dades de la gestació</b>												
Gestació												
<input type="checkbox"/> única <input type="checkbox"/> doble, monocorial <input type="checkbox"/> doble, bicorial <input type="checkbox"/> desconeguda												
Edat gestacional: setmanes de gestació segons DUR												
Si la gestació és per reproducció assistida amb donació d'ovòcits, especifiqueu l'edat de la donadora d'ovòcits												
anys												
<b>Dades ecogràfiques</b> (si s'ha realitzat l'ecografia en el moment de la sol·licitud)												
Cognoms i nom de l'ecografista		Telèfon de contacte										
Data de l'ecografia	Longitud cefalocaudal (LCC)	Translucidesa nugal (TN)										
	mm	mm										
<b>Dades del metge/essa o llevador/a sol·licitant</b>												
Cognoms i nom		Núm. de col·legiat/ada    Telèfon de contacte										
Centre sanitari												
Signatura												
Data												
<b>Centre d'extracció</b>												
Nom del centre d'extracció		Data de l'extracció										
<sup>1</sup> Poseu-hi el número que correspongui: 1. Directives de l'Administració pública i d'empreses de 10 o més persones assalariades. Professions associades a titulacions de segon i tercer cicle universitari. 2. Directives d'empreses de menys de 10 persones assalariades. Professions associades a titulacions de primer cicle universitari. Tècniques i professionals de suport. Artistes i esportistes. 3. Administratives i professionals de suport a la gestió administrativa i financera. Treballadores dels serveis personals i de seguretat. Treballadores per compte d'altri. Supervisores de treballadors/ores manuals. 4. Treballadores manuals qualificades. 5. Treballadores manuals semiqualficades. 6. Treballadores no qualificades. 7. Dones en atur. 8. Dones que treballen a casa.		<sup>2</sup> Poseu-hi el núm. que correspongui 1. No té estudis. 2. Estudis primaris. 3. Estudis secundaris de batxillerat. 4. Estudis secundaris de formació professional. 5. Estudis universitaris de grau mitjà (diplomatures). 6. Estudis universitaris de grau superior (licenciatures).										

### Annex 3.4 Model d'informe de cribratge de primer trimestre

#### Identificació del laboratori

Nom del centre (hospital, CAP, etc.)

Telèfon

Adreça

Municipi/localitat

Codi postal

#### Dades del metge/essa o llevador/a sol·licitant

Cognoms i nom

Centre de treball

#### Dades de la gestant

Cognoms i nom

CIP

Edat en la data prevista del part  
anys

Raça/ètnia

blanca  negra  asiàtica  altra (especifiqueu-la):

Pes

kg

Gestació

única  múltiple

Fumadora

no  sí

Diabetis insulínoddependent

no  sí

Data de l'extracció

Edat gestacional el dia de l'extracció  
(calculada a partir de l'LCC)  
setmanes dies

Data de l'ecografia

Edat gestacional el dia de l'ecografia  
setmanes dies

Mesura d'LCC  
mm

#### Resultats

Nivell de  $\beta$ -hCG lliure en sèrum matern  
ng/ml ( MOM)

Nivell de PAPP-A en sèrum matern  
UI/mL

Mesura de translucidesa nucal fetal  
mm ( MOM)

Altres comentaris, si s'escau

Risc de síndrome de Down

1 entre

Risc de síndrome d'Edwards

1 entre

#### Comentaris

Síndrome de Down

baix risc  es recomanen estudis addicionals

Síndrome d'Edwards

baix risc  es recomanen estudis addicionals

Altres comentaris, si escau

Signatura de la persona responsable

Data de l'informe

(Data de la còpia, si escau):

## Annex 3.5 Model de sol·licitud de cribratge de segon trimestre

### Dades de la gestant

Nom	1r cognom	2n cognom
CIP	Telèfon	
Adreça	Municipi/localitat	Codi postal
Regió Sanitària de residència	Data de naixement	Nombre d'embarassos anteriors (fórmula obstètrica)
		GT / PP / A / FV
Classe social <sup>1</sup>	Nivell d'estudis <sup>2</sup>	

### Factors de correcció (l'absència d'aquestes dades pot influir en el resultat final del risc calculat)

Raça/ètnia		
<input type="checkbox"/> blanca	<input type="checkbox"/> negra	<input type="checkbox"/> asiàtica <input type="checkbox"/> altra (especifiqueu-la):
Pes		
kg	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> sí (especifiqueu el nombre aproximat de cigarrets/dia):
Diabetis insulínodendent		
<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> sí, ben controlada	<input type="checkbox"/> sí, no controlada
Gestació prèvia amb malformacions		
<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> sí (especifiqueu quina):	

### Dades de la gestació

Gestació	
<input type="checkbox"/> única	<input type="checkbox"/> doble, monocorial <input type="checkbox"/> doble, bicorial <input type="checkbox"/> desconeguda
Edat gestacional: setmanes de gestació segons DUR	Pèrdues prèvies a l'extracció
	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> sí
Si la gestació és per reproducció assistida amb donació d'ovòcits, especifiqueu l'edat de la donadora d'ovòcits	
anys	

### Dades ecogràfiques

Cognoms i nom de l'ecografista	Telèfon de contacte
Data de l'ecografia	Edat gestacional el dia de l'ecografia
	setmanes dies

### Dades del metge/essa o llevador/a sol·licitant

Cognoms i nom	Núm. de col·legiat/ada	Telèfon de contacte
Centre sanitari		
Signatura		
Data		

### Centre d'extracció

Nom del centre d'extracció	Data de l'extracció
----------------------------	---------------------

<sup>1</sup> Poseu-hi el número que correspongui:

1. Directives de l'Administració pública i d'empreses de 10 o més persones assalariades. Professions associades a titulacions de segon i tercer cicle universitari.
2. Directives d'empreses de menys de 10 persones assalariades. Professions associades a titulacions de primer cicle universitari. Tècniques i professionals de suport. Artistes i esportistes.
3. Administratives i professionals de suport a la gestió administrativa i financera. Treballadores dels serveis personals i de seguretat. Treballadores per compte d'altri. Supervisores de treballadors/ores manuals.
4. Treballadores manuals qualificades.
5. Treballadores manuals semiqualficades.
6. Treballadores no qualificades.
7. Dones en atur.
8. Dones que treballen a casa.

<sup>2</sup> Poseu-hi el núm. que correspongui

1. No té estudis.
2. Estudis primaris.
3. Estudis secundaris de batxillerat.
4. Estudis secundaris de formació professional.
5. Estudis universitaris de grau mitjà (diplomatures).
6. Estudis universitaris de grau superior (licenciatures).





# Tècniques ecogràfiques per al diagnòstic prenatal d'anomalies congènites

# 4

## 4.1. Ecografia de primer trimestre

L'ecografia s'utilitza en el cribatge de segon trimestre principalment com a mètode per datar la gestació de manera més precisa. Tanmateix, en el primer trimestre l'ecografia juga un paper cabdal, ja que s'incorpora un marcador ecogràfic, la translucidesa nual (TN), en l'estimació del risc de síndrome de Down. D'aquesta manera l'ecografia de primer trimestre adquireix un paper central en el cribatge prenatal de cromosomopaties. Perquè la mesura de la TN sigui adequada s'han de complir uns requisits en relació a l'aparell a utilitzar, el temps d'exploració necessari, la preparació de l'ecografista i la metodologia emprada.

### 4.1.1 Requeriments per a l'ecografia de primer trimestre

L'equip ecogràfic a utilitzar en l'ecografia de primer trimestre haurà de ser de gamma mitjana-alta, i haurà de disposar de la possibilitat de recuperar imatges prèvies (cine-loop) i de prendre mesures amb una precisió de dècimes de mil·límetre. El temps d'exploració assignat en la programació no ha de ser inferior als 15 minuts (en temps real, corregint-ho per les cites duplicades).

### 4.1.2 Acreditació dels/de les ecografistes

L'ecografia de primer trimestre serà realitzada per un/a ecografista acreditat/da en l'ecografia de primer trimestre per part de l'Institut d'Estudis de la Salut, seguint les directrius de la Fetal Medicine Foundation. Els cursos d'acreditació hauran de ser homologats per l'Institut d'Estudis de la Salut i orientats per a les necessitats del CatSalut. En casos excepcionals, com ara ecografistes en possessió del nivell IV de la Secció d'Ecografia de la Sociedad Española de Ginecología i Obstetricia (SESEGO), es podrà accedir a l'acreditació amb l'aportació d'imatges de la TN.

### 4.1.3 Ecografia bàsica de primer trimestre

Es programa la primera exploració ecogràfica a les 12 setmanes per amenorrea, en absència d'un risc incrementat de patologia de primer trimestre (metrorràgies, sospita de gestació ectòpica, data de l'última menstruació dubtosa o desconeguda, patologia materna, etc.). Es determina el nombre de fetus, la seva viabilitat, s'avalua la quantitat de líquid amniòtic i la localització del còrion. En les gestacions múltiples s'ha d'establir la corionicitat, ja que només es pot establir de manera fiable en el primer trimestre. Es mesura la longitud cefalocaudal (LCC) en un tall sagital fetal. Per homogeneïtzar el mètode de datació de la gestació, s'ha acordat adoptar la taula de LCC de Robinson & Fleming (1975) com a valors de referència per a tots els centres (Annex 4.1.). Si la LCC és inferior a 45 mm, que correspon a 11,3 setmanes de gestació, s'ha de tornar a citar la gestant per realitzar la mesura del TN més endavant. Si la LCC és superior a 78 mm, corresponent a 14,0 setmanes, s'haurà d'aplicar un mètode cribatge de síndrome de Down de segon trimestre. Aquests límits per a la LCC no corresponen exactament als proposats per la Fetal Medicine Foundation perquè utilitza unes taules de LCC diferents d'elaboració pròpia.

#### 4.1.4 Translucidesa nucal (TN)

La TN es mesura seguint les pautes establertes per la Fetal Medecine Foundation ([www.fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com)). El tall ecogràfic fetal ha de ser un tall sagital mitjà i preferentment el fetus ha d'estar en posició horitzontal en referència a la pantalla de l'ecògraf. L'ampliació de la imatge ha de ser prou important perquè la pantalla només inclogui el cap i el tòrax del fetus i perquè el desplaçament dels cal-lipers detecti diferències de 0,1 mm. La TN s'ha de mesurar només quan el fetus adopta posició neutra, i per tant s'han de descartar les determinacions quan els fetus estan en hiperflexió o hiperextensió. Es mesura la zona més ampla de l'espai anecogènic dorsal del fetus i es considera la zona nucal en el sentit més ampli. Cal que la pell fetal i les membranes amniòtiques es diferenciïn clarament i, per tant, quan el fetus estigui reclinat en un dors posterior caldrà esperar que es bellugui. Així mateix, s'ha de diferenciar la pell fetal del cordó umbilical, quan aquest se situï a prop del coll. Els cal-lipers es col·locaran sobre les línies ecogèniques ("on-and-on") de manera que delimitin des de fora la zona anecogènica i que el punt central del cal-liper no se situï dintre d'aquesta zona. Si es considera convenient, es prendran diverses determinacions de la TN i s'anotarà la superior de les correctes. És molt convenient que la determinació que es consideri vàlida tingui el suport d'una imatge (habitualment "print" de paper tèrmic).

#### 4.1.5 Altres marcadors ecogràfics

Els marcadors ecogràfics de cromosomopatia no són pròpiament alteracions estructurals fetals, sinó que són signes fenotípics que s'observen més sovint en els fetus aneuploides, però que també són presents en la població sana. A part de la TN, i com a marcadors ecogràfics de primer trimestre, però de segona línia, s'ha descrit l'os nasal i el conducte venós, però encara no estan validats per a ser aplicats a la població general.

Com que els marcadors no són signes diagnòstics de cromosomopatia, el seu valor discriminatiu es defineix per la raó de probabilitat "*likelihood ratio*". Es defineix la raó de probabilitat com la proporció de fetus afectes correctament seleccionats (sensibilitat) dividida per la proporció de fetus euploides incorrectament seleccionats (taxa de falsos positius). Tant en el primer com en el segon trimestre, el sistema d'estimació de risc de síndrome de Down es basa en la modificació del risc "a priori" mitjançant les raons de probabilitat d'uns determinats marcadors. En el primer trimestre el risc "a priori" correspon a l'inherent a l'edat materna.

#### 4.1.6 Estudi anatòmic fetal precoç

L'ecografia de primer trimestre ha d'incloure l'estudi de la morfologia bàsica del cap, tronc i extremitats fetals, per al despistatge d'anomalies majors potencialment visibles en aquest període gestacional. De tota manera, l'estudi anatòmic fetal es completarà en tots els casos durant l'ecografia de les 20 setmanes.

#### 4.1.7 Actuacions en funció de la TN

Immediatament després de l'ecografia es comunicaran les dades ecogràfiques (longitud cefalocaudal i TN) al laboratori de bioquímica, per al càlcul del risc de trisomia 21 i 18. En el cas que l'extracció de sang s'hagi realitzat en un moment previ de la gestació, l'edat gestacional de la bioquímica serà extrapolada a partir de l'edat gestacional ecogràfica (cribratge de primer trimestre en 2 temps). Les gestacions amb una TN superior al percentil 99è del propi centre o, en absència de corbes pròpies, superior a 3,5 mm que tinguin un cariotip normal o no disposin d'estudi citogenètic (perquè el risc estimat en el cribratge de primer trimestre correspongui a un valor de baix risc o per rebuig de procediment invasiu) han d'entrar en el protocol de "TN augmentada i cariotip normal". Aquest protocol consisteix bàsicament en:

- a) ecografia morfològica extensa precoç i ecocardiografia fetal precoç per a descartar una cardiopatia a les 13-14 setmanes.
- b) revaloració del cas a les 20 setmanes i mesura del plec nucal

### 4.1.8 TN en gestacions múltiples

En les gestacions múltiples es mesurarà la TN en cada un dels fetus. De moment i fins que el cribratge combinat bioquímic-ecogràfic no hagi estat validat, en les gestacions gemel·lars el risc s'estimarà en funció de l'edat materna i del valor de la TN. En les gestacions trigeminals o de més alt ordre, no hi ha perspectives de poder-hi aplicar els marcadors bioquímics.

En els bessons multicorials es calcularà un risc per a cada fetus (assumint que són bessons multizigòtics), mentre que en els bessons monocorials (que són forçosament monozigòtics) se'n calcularà un d'únic a partir de la TN superior. L'edat gestacional de tota la gestació múltiple es derivarà de la longitud cefalocaudal superior, ja que es considera possible una restricció precoç en el creixement fetal, però no un creixement augmentat (macrosomia).

## 4.2 Ecografia morfològica de segon trimestre

L'objectiu principal de l'ecografia morfològica de 20 setmanes és l'estudi de l'anatomia fetal, tot i que també es poden valorar els marcadors de cromosomopatia. L'aplicació dels marcadors de cromosomopatia de segon trimestre ha de tenir en consideració que la majoria de les gestants de 20 setmanes ja han completat el procés de cribratge de cromosomopatia basat en el cribratge bioquímic-ecogràfic de primer trimestre, o alternativament el cribratge bioquímic de segon trimestre.

### 4.2.1 Datació en el segon trimestre

En alguns casos, la gestant es presenta després de la setmana 14 i per tant ja no es pot datar la gestació utilitzant la longitud cefalocaudal. Així quan la primera ecografia es realitzi a partir de les 15 setmanes caldrà datar la gestació mitjançant el diàmetre biparietal (DBP). Com a valors de referència s'utilitzaran els de Chitty LS et al, 1994.

### 4.2.2 Estudi anatòmic fetal

L'estudi anatòmic fetal a realitzar a les 20 setmanes es basa en l'examen exhaustiu de l'anatomia fetal per tal d'identificar possibles anomalies estructurals aïllades o múltiples. El seu diagnòstic permetrà plantejar-ne un maneig adequat, que pot incloure des del tractament intrauterí fins a la interrupció de la gestació. A causa que en l'actualitat el termini legal d'interrupció de la gestació són les 22 setmanes, aquesta ecografia s'haurà de realitzar amb temps abans d'aquesta edat gestacional.

Els paràmetres a estudiar han d'incloure aspectes biomètrics per poder avaluar el creixement i la concordança amb l'edat gestacional, així com l'estudi anatòmic de cadascun dels òrgans i sistemes fetals, seguint les recomanacions de la secció d'ecografia de la Sociedad Española de Ginecología i Obstetricia (SESEGO) ([www.sego.es](http://www.sego.es)). La SESEGO ha editat un document que estableix un temps recomanat de 20 minuts per a la realització de l'ecografia morfològica i un informe tipus a utilitzar en aquesta exploració.

La troballa d'una anomalia estructural, a causa de la seva possible associació amb alteracions cromosòmiques, farà que sigui recomanable l'obtenció d'un cariotip fetal, mitjançant amniocentesi o cordocentesi, segons la situació individual del cas i les disponibilitats del centre.

### 4.2.3 Marcadors de cromosomopatia

Hi ha dues consideracions prèvies a l'aplicació clínica dels marcadors ecogràfics de segon trimestre. En primer lloc, cal constatar que la sensibilitat del cribratge combinat de primer trimestre és més alta que la dels marcadors

ecogràfics de segon trimestre. En segon lloc, cal tenir en compte que la prevalença de cromosomopaties no identificades a les 20 setmanes està considerablement disminuïda a causa del cribratge previ i, per tant, el valor predictiu dels marcadors ecogràfics també disminueix. Per a una aplicació correcta del cribratge seqüencial, cal partir del risc estimat en cribratges previs i modificar-lo en funció dels nous resultats. D'aquesta manera s'evita un augment excessiu dels falsos positius i, en conseqüència, de tècniques invasives, amb els seus costos tant econòmics com de pèrdues fetals (Nicolaidis, 2003).

Els marcadors de cromosomopatia de segon trimestre que cal considerar són els següents:

- a) edema nucal igual o superior a 6 mm
- b) hiperrefringència intestinal (refringència igual o superior a la de la columna)
- c) fèmur curt (< percentil 5)
- d) èctasi pièlica
- e) focus ecogènic intracardíac

Els marcadors ecogràfics de segon trimestre en presentació aïllada no constitueixen indicació d'estudi citogenètic, sinó que es recomana modificar el risc estimat prèviament (resultat del cribratge de primer o segon trimestre o de l'edat materna) mitjançant les *likelihood ratios* o raons de probabilitat positives i negatives corresponents als marcadors presents i absents respectivament (Taula 4.1). Així, hi ha dos marcadors (èctasi pièlica i focus ecogènic) que presenten una *likelihood ratio* d'1 en presentació aïllada i per tant no modifiquen el risc de trisomia 21. S'ha de ser cautelós en modificar un risc previ basat en la TN, ja que probablement algun dels marcadors ecogràfics de segon trimestre com l'edema nucal i els defectes cardíacs poden estar relacionats amb la TN (de primer trimestre).

En cas de no disposar d'un sistema de càlcul informatitzat per als marcadors de segon trimestre, es pot adjudicar una *likelihood ratio* en funció només del nombre de marcadors (no del tipus): així es multiplicarà el risc basal per 10 en presència de dos marcadors, i per 115 en cas de 3 o més marcadors. L'absència de marcadors ecogràfics farà que el risc de síndrome de Down es redueixi per 0,4 (Nyberg et al., 2001).

#### 4.2.4 Marcadors ecogràfics i cribratge bioquímic de segon trimestre

El procés a seguir en les gestants a qui s'ha realitzat un cribratge bioquímic de segon trimestre, és similar a l'aplicat després d'un cribratge de primer trimestre, ja que la sensibilitat del triple screening es probablement superior a la dels marcadors ecogràfics de segon trimestre. Així doncs, es modificarà el risc estimat en el cribratge bioquímic previ en funció del marcador o marcadors trobats.

#### 4.2.5 Marcadors ecogràfics en absència de cribratge bioquímic

En absència de qualsevol cribratge previ de cromosomopatia, s'ha d'assumir que l'única possibilitat de cribratge a les 20 setmanes és la modificació del risc de cromosomopatia inherent a l'edat materna amb l'estudi dels marcadors ecogràfics. Així el risc basal es multiplicarà per les diferents *likelihood ratios*. En el cas que s'observin dos o més marcadors ecogràfics quedarà a criteri individual el fet de recomanar la realització d'un cariotip. En el cas que no s'observi cap marcador ecogràfic, el risc per edat també es veurà reduït com ha quedat descrit prèviament.

**TAULA 4.1. Likelihood ratios (LR) dels marcadors ecogràfics de segon trimestre derivades dels estudis de Nyberg et al. (2001) i Bromley et al. (2002) recollides per Nicolaidis (2003)**

	Falsos positius	Taxa de detecció	LR +	LR -	LR aïllat
Èctasi pièlica	2,6 %	17,1%	6,8	0,85	1.0
Focus ecogènic	4,4,%	30,3%	6,4	0,75	1.0
Fèmur curt	5,2 %	42 %	7,9	0,62	1,5
Hiperrefringència intestinal	0,6%	17,3 %	21,2	0,87	3
Edema nucal >=6	0,6%	41,1%	53	0,67	10
Defecte major	0,7 %	21,4 %	33	0,79	5

### 4.3 Bibliografia

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. *The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester.* J Ultrasound Med 2002;21:1087-1096.

Chitty LS, Altman Dg, Henderson A, Campbell S. *Charts of fetal size 2: Head measurements.* Br J Obstet Gynecol 1994; 101: 35-43.

Nicolaidis KH, Shawwa L, Brizot M, Snijders RJ. *Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects.* Ultrasound Obstet Gynecol 1993; 3:56-59.

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

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. *Isolated sonographic markers for detection of fetal down syndrome in the second trimester of pregnancy.* J Ultrasound Med 2001; 20:1053-1063.

Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Williams MA. *Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: description of the method and analysis of 142 cases.* Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12:8-14.

Robinson HP, Fleming JEE. *A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements.* Br J Obstet Gynecol 1975;82:702-710.

Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. *Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis.* JAMA 2001; 285:1044-1055.

**Annex 4.1. Valors d'LCC segons Robinson & Fleming 1975**

<b>DIES</b>	<b>SETMANES + DIES</b>	<b>LCC</b>
44		5,5
45		6,1
46		6,8
47		7,5
48		8,1
49		8,9
50		9,6
51		10,4
52		11,2
53		12
54		12,9
55		13,8
56		14,7
57		15,7
58		16,6
59		17,6
60		18,7
61		19,7
62		20,8
63		21,9
64		23,1
65		24,2
66		25,4
67		26,7
68		27,9
69		29,2
70		30,5
71		31,8
72		33,2
73		34,6
74		36

<b>DIES</b>	<b>SETMANES + DIES</b>	<b>LCC</b>
75		37,4
76		38,9
77		40,4
78		41,9
79		43,5
80	11,3	45,1
81	11,4	46,7
82	11,5	48,3
83	11,6	50
84	12,0	51,7
85	12,1	53,4
86	12,2	55,2
87	12,3	57
88	12,4	58,8
89	12,5	60,6
90	12,6	62,5
91	13,0	64,3
92	13,1	66,3
93	13,2	68,2
94	13,3	70,2
95	13,4	72,2
96	13,5	74,2
97	13,6	76,3
98	14,0	78,3





# 5 Procediments invasius i diagnòstic d'anomalies cromosòmiques

## 5.1 Procediments invasius

L'estudi del cariotip pot realitzar-se en diferents mostres d'origen fetal, líquid amniòtic, vellositat corial o sang fetal, obtingudes mitjançant les tècniques corresponents: amniocentesi, biòpsia de còrion i cordocentesi.

### 5.1.1 Amniocentesi

Consisteix en l'extracció de líquid amniòtic mitjançant una punció percutània de l'abdomen matern fins al sac amniòtic per obtenir cèl·lules d'origen fetal aptes per a l'estudi cromosòmic. Pot realitzar-se amb seguretat a partir de les 15 setmanes. Aquesta tècnica es realitza en gestants que per diferents motius no han tingut accés al cribratge de primer trimestre o en el context d'un cribratge seqüencial amb la mesura de la translucidesa nugal a les 13 setmanes i cribratge bioquímic de segon trimestre.

El risc de pèrdua gestacional associat a l'amniocentesi se situa al voltant de l'1%. En la realització de la tècnica es recomana seguir les directrius indicades a les Recomanacions i Protocols per al Diagnòstic Prenatal del Report European Study Group on Prenatal Diagnosis. El document de consentiment informat recomanat per a l'amniocentesi és el redactat per la SEGO (Sociedad Española de Ginecología i Obstetricia) específicament per a la biòpsia corial en l'apartat de procediments invasius amb algunes modificacions.

Simultàniament a l'estudi del cariotip s'ha de determinar sistemàticament el valor de l'AFP en líquid amniòtic per descartar els DTN.

### 5.1.2 Cordocentesi

En la cordocentesi s'obté sang fetal a partir d'una punció percutània materna dirigida al cordó umbilical per obtenir cèl·lules aptes per al cariotip. És un procediment més difícil, que requereix més experiència per part de l'operador i que té un risc d'avortament del 2%. No es pot realitzar abans de les 18-19 setmanes, per tant es reserva principalment per a les troballes d'anomalia fetal en l'ecografia de les 20 setmanes. Excepcionalment es pot practicar en dones d'edat avançada que arriben tard a qualsevol tipus de cribratge de primer i segon trimestre.

### 5.1.3 Biòpsia corial

#### 5.1.3.1 Concepte

La biòpsia corial consisteix en l'obtenció de vellositats corials per a la realització d'anàlisi citogenètica o molecular. Pot realitzar-se amb seguretat a partir de les 10 setmanes i, per tant, es pot aplicar a totes les gestants amb cribratge positiu de primer trimestre.

L'obtenció de la mostra pot realitzar-se per dues vies:

- Transcervical: es pot utilitzar un catèter amb guia mal·leable i obtenir la mostra per aspiració o mitjançant una pinça fina semirígida. Només es practica fins a les 14 setmanes.
- Transabdominal: per aspiració mitjançant una agulla fina o amb un trocar fi i una pinça transabdominal.

L'elecció de la via i de la tècnica dependrà de les setmanes de gestació, de la localització placentària i de l'experiència de l'operador/a. El risc d'avortament se situa entre l'1 i el 2%.

En la realització de la tècnica es recomana seguir les directrius indicades a les Recomanacions i Protocols per al Diagnòstic Prenatal del Report European Study Grup on Prenatal Diagnosis. El document de consentiment informat recomanat per a la biòpsia corial és el redactat per la SEGO (Sociedad Española de Ginecología i Obstetricia) específicament per a la biòpsia corial en l'apartat de procediments invasius.

La mostra de vellositat corial s'ha de mantenir en el medi de cultiu que faciliti el laboratori durant el seu transport al laboratori on serà processada.

Cal tenir en compte que la pràctica d'una biòpsia corial pot incrementar els valors de l'alfafetoproteïna en sèrum matern i es recomana esperar un mínim de 2 setmanes per la determinació sèrica de l'AFP.

Si existeix alguna contraindicació per a la realització d'una biòpsia corial, l'estudi es realitzarà en líquid amniòtic a partir de les 15 setmanes.

### **5.1.3.2 Criteris de qualitat de l'obtenció de la mostra**

Es recomanen uns requeriments mínims que ha de complir l'operador/a. Encara que no existeix un criteri establert de formació, la seqüència lògica de formació dels/de les operadors/es és la següent:

- Observació de procediments
- Realització de procediments sota supervisió directa d'un/a operador/a experimentat/ada
- Realització de procediments sense supervisió, en el seu centre.

Ha d'haver-hi un monitoratge intern individual durant un període de temps per als/a les operador/es recentment formats, amb un seguiment de:

- Taxa de pèrdues fetals post-procediment
- Èxit d'obtenció de mostra adequada després d'un o dos intents
- Avaluació de la mostra quantitativa i qualitativa
- Percentatge d'amniocentesis post-biòpsia corial indicades a causa de mostres de mala qualitat

Els requeriments que s'estableixen per garantir un nivell mínim de qualitat són els següents:

- Un mínim de 50 procediments previs de biòpsia corial per part de l'operador/a
- Un èxit superior al 90% en l'obtenció de mostra després d'un intent
- Una taxa de pèrdua fetal no superior a l'estàndard (2%)

## **5.2 Requisits i línies guia per als laboratoris de diagnòstic prenatal d'anomalies cromosòmiques**

### **5.2.1 Personal**

La plantilla haurà de tenir unes dimensions proporcionades al volum de l'activitat i estarà formada per personal facultatiu i tècnic. Ha d'existir un director del laboratori.

#### **5.2.1.1 Director/a o Supervisor/a del laboratori**

El/la Director/a o Supervisor/a del laboratori ha de tenir una titulació mínima de Llicenciat/ada en Medicina, Biologia o Farmàcia i, en espera que es reguli l'especialitat de Genètica, és recomanable que tingui l'acreditació per l'Asociación Española de Genética Humana (AEGH). L'experiència mínima necessària és de 2 anys en el seu laboratori.

Les seves funcions seran:

- Garantir el compliment de la política de garantia de la qualitat i de les regulacions administratives aplicables.
- Garantir que el personal del laboratori tingui la formació, la competència i l'experiència necessàries per a desenvolupar eficientment la seva tasca.
- Garantir el manteniment de la confidencialitat i privacitat de la informació relativa als pacients.
- Determinar quines són les proves de laboratori adients.
- Vetllar per la qualitat i manteniment dels equips i condicions dels reactius.
- Vetllar pel compliment de les recomanacions en matèria d'higiene i seguretat i protecció del medi ambient.
- Establir el programa de formació continuada per al personal del laboratori. Supervisar la qualitat dels informes.
- Actuar com a consultor. Vetllar pel compliment de les regulacions ètiques i legals vigents.
- Delegar la responsabilitat en la seva absència.

#### **5.2.1.2 Facultatius/ives (citogenetistes clínics)**

Els/les facultatius/ives han de tenir una titulació mínima de Llicenciat/ada en Medicina, Biologia o Farmàcia. En espera que es reguli l'especialitat de Genètica, és recomanable que tinguin l'acreditació per l'AEGH. L'experiència mínima ha de ser de 3 anys. Les seves funcions seran:

- Garantir la idoneïtat, la qualitat i la correcta aplicació de les tècniques, dur a terme els estudis citogenètics, emetre informes diagnòstics interpretatius i actuar com a consultor/a per als metges i metgesses que els adrecin les sol·licituds de diagnòstic.
- Dirigir i supervisar la tasca dels/de les tècnics.
- Complir tots els requisits de la política de garantia de la qualitat i política general del laboratori.

### 5.2.1.3 Tècnics de laboratori

La titulació dels tècnics de laboratori correspon a la Formació Professional de Segon Grau, Branca sanitària o Diplomats en Infermeria amb la formació de laboratori adient. L'experiència mínima ha de ser de 3 anys.

Les seves funcions són:

- Processar els espècimens per les anàlisis citogenètiques, incloent el cultiu, l'obtenció de preparacions i de tincions adients, seleccionar les metafases, identificar anomalies i preparar acuradament cariotips.
- Utilitzar i aplicar les tècniques de manera que se'n garanteixi la màxima fiabilitat, idoneïtat i qualitat, en virtut de la seva formació professional.

## 5.2.2 Política general

### 5.2.2.1 Recursos i facilitats

És indispensable que es compleixin els següents requeriments en relació als recursos i facilitats:

- Els espais, equipaments i condicionament han d'ésser els adients per assegurar uns nivells de seguretat i execució dels procediments correctes
- Els equips es mantindran i es controlaran adequadament i les esmentades activitats quedaran registrades
- Es compliran totes les normatives de seguretat i protecció del medi ambient
- Hi haurà facilitats per a l'arxiu de documentació i de mostres
- El laboratori se sotmetrà a totes les inspeccions que siguin pertinents
- El laboratori podrà requerir la col·laboració d'un altre laboratori per dur a terme serveis no disponibles o per adreçar-li activitat en moments d'excés de treball. El segon laboratori haurà de complir tots els requisits establerts en el present document. Es lliuraran els informes emesos per l'esmentat segon laboratori amb una nota que informi de la necessitat de la derivació

### 5.2.2.2. Procediment de transport, entrada, identificació i registre d'espècimens

S'establirà i es documentarà el sistema de transport i maneig de materials biològics respectant totes les regulacions vigents. S'establirà la cadena de custòdia de les mostres i de la documentació que els acompanyi, les dades identificatives i la informació clínica necessària per interpretar els resultats.

Tota mostra ha d'anar acompanyada de les dades següents:

- dades de la gestant
- nom del/de la professional sanitari sol·licitant
- adreça/telèfon del mateix per a contacte ràpid
- indicació de l'estudi citogenètic
- resum de la història clínica i familiar, pedigree
- dades rellevants: documentació sobre anomalies cromosòmiques familiars, nom del laboratori on s'ha fet el cribratge bioquímic, resultat del cribratge, alteracions ecogràfiques. (Annex 5.3: document de sol·licitud d'estudis cromosòmics)

Els espècimens hauran d'anar acompanyats del full de consentiment informat o d'una còpia.

### 5.2.2.3. Registres i documentació

Es garantirà la protecció de les dades i arxius (informatitzats i manuals) d'acord amb la legislació vigent.

La documentació es conservarà durant el període que s'hagi establert en les disposicions legals per als historials clínics. Un període de 20 anys (una generació) és habitual en les recomanacions de les societats de genètica. En qualsevol cas, s'ha de garantir la conservació durant un període mínim de 5 anys, amb posterior destrucció controlada i documentada. Les metafases cariotipades (per fotografia o analitzador) hauran de conservar-se també 5 anys.

## 5.2.3 Línies guia per a l'obtenció del cariotip prenatal i la interpretació de resultats

S'hauran de seguir les línies guia recomanades per l'Asociación Española de Diagnóstico Prenatal (AEDP) ([www.aedpprenatal.com](http://www.aedpprenatal.com)) i per l'European Cytogenetics Association (ECA) ([www.biologia.uniba.it/eca](http://www.biologia.uniba.it/eca)).

### 5.2.3.1. Cultius cel·lulars

Tots els cultius s'establiran en cabines de bioseguretat. S'haurà de monitorar la temperatura, el CO<sub>2</sub> i la humitat de les incubadores, que tindran alarma de CO<sub>2</sub> i de temperatura. Si no es disposa d'un mecanisme de seguretat en cas de tallades de corrent, es tindran incubadores connectades a dos circuits elèctrics diferents.

**Líquid amniòtic.** Idealment, s'iniciaran dos cultius independents que es col·locaran en incubadores separades i es conservarà un tercer cultiu per si s'han de fer altres procediments.

**Biòpsia corial.** El cariotip es pot obtenir després d'un cultiu curt (directe o semidirecte) o d'un cultiu llarg de les vellositats coriòniques. En el primer cas s'analitzen les cèl·lules del trofoblast i en el segon les cèl·lules de l'interior de les vellositats. Idealment, pel cultiu curt es processaran diversos fragments de la mostra, i pel cultiu llarg es procedirà com en el líquid amniòtic (cultius independents en incubadores separades).

El nombre de fallides d'obtenció de resultats (fallides de creixement + altres) no ha de superar les 1x100 mostres consecutives. En cas de fallida, es determinaran les causes, s'emprendran accions correctives i es documentarà.

### 5.2.3.2. Obtenció del cariotip i procediments

L'estudi cromosòmic complet s'obté a partir del cariotip. També es pot aplicar a les mostres la QF-PCR (consulteu l'apartat 5.2.3.4.) que permet el diagnòstic (molecular) ràpid de les aneuploidies més freqüents. De fet, en el cas de la biòpsia corial és molt convenient realitzar simultàniament el cariotip i la QF-PCR sempre que es realitzi un sol cultiu, tant si és curt com llarg, a fi de minimitzar les discrepàncies fetoplacentàries. Es pot obviar la QF-PCR si es porten a terme els dos cultius, i tampoc no és necessària si es realitza amb líquid amniòtic.

Els resultats es lliuraran no més tard de 21 dies de la presa de mostra (tanmateix, pot haver-hi casos excepcionals de creixement lent a causa de les característiques intrínseques de l'espècimen).

Si és necessari realitzar estudis dels progenitors per tal d'ajudar a interpretar alguna anomalia fetal, és altament recomanable que ho faci el mateix laboratori. Els resultats anòmals s'han de poder verificar.

### 5.2.3.3. Conservació de preparacions i espècimens

Es guardarà part de l'espècimen fins a obtenir la primera metafase. Es retindran els espècimens processats fins que s'hagi signat l'informe.

Les preparacions microscòpiques tenen una vida limitada, els portaobjectes amb les tincions de bandes es conservaran 3 anys i les de FISH, a criteri del laboratori, ja que són molt inestables.

#### 5.2.3.4. Tècniques de diagnòstic ràpid de les aneuploïdies més freqüents

Les tècniques que s'indiquen a continuació no substitueixen el cariotip però donen un diagnòstic ràpid de les trisomies 21, 18 i 13, així com de les aneuploïdies dels cromosomes X i Y.

- FISH en interfase: s'utilitzaran sondes comercials homologades de sensibilitat i especificitat conegudes. A partir d'un diagnòstic patològic obtingut amb el FISH, la decisió clínica requerirà el diagnòstic confirmatori del cariotip o la demostració d'alteracions estructurals en el fetus compatibles amb la troballa.
- QF-PCR (Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction): caldrà que el laboratori tingui experiència en tècniques de citogenètica i biologia molecular i especialment de PCR quantitativa. Els procediments a seguir per a la obtenció de resultats i la realització de dictàmens hauran de contemplar les recomanacions de les guies de bona pràctica promogudes per societats científiques acreditades, com l'European Molecular Genetics Quality Network (visiteu el portal de l'EMGQN: [www.emqn.org](http://www.emqn.org))

#### 5.2.4 Garantia, control i millora de la qualitat

El laboratori tindrà documentada la política de qualitat en les fases pre-analítica, analítica i post-analítica.

##### 5.2.4.1 Fase pre-analítica

El laboratori facilitarà informació sobre les seves prestacions. Caldrà especificar les condicions rellevants en el procés d'obtenció dels espècimens i de la documentació que ha d'acompanyar-los, (consulteu els apartats "Condicions de recollida i transport de les mostres" i "Registres i documentació"). Caldrà així mateix especificar les causes de refús d'un espècimen. El laboratori ha de proporcionar assistència consultiva en tot moment.

A continuació s'especifiquen les condicions de recollida i de transport de les mostres de vellositats coriòniques i líquid amniòtic:

##### 5.2.4.1.1 Condicions de recollida de les mostres de vellositats coriòniques:

- esterilitat
- selecció adequada de la mostra
  - > 15 mg.
  - rebuig de la decídua
- contenidor de recollida i transport estèril, no tòxic i amb tap de rosca
- medi de recollida:
  - medi de cultiu (RPMI o altre) amb antibiòtic (peni-estrepto)
  - preferentment fresc (24h.)
  - conservat en nevera
  - temperat abans de la recollida
- identificació clara de la mostra (recipient ben etiquetat)
  - nom de la gestant + Núm. referència
  - data/hora
  - centre d'origen

#### 5.2.4.1.2 Condicions de transport de les mostres de vellositat corial

- màxima rapidesa
- límit 24 h
- a temperatura ambient
- protecció de temperatures extremes

#### 5.2.4.1.3 Condicions de recollida de les mostres de líquid amniòtic

- esterilitat
- extracció de 15-20 ml
- rebuig del primer ml pel risc de contaminació materna
- xeringa i recipient de transport no tòxics i estèrils
- recipient de transport amb tap hermètic
  - flascó de Roux
  - tub "universal" amb tapa de rosca
- identificació clara de la mostra (recipient ben etiquetat)
  - nom de la gestant + Núm. referència
  - data/hora
  - centre d'origen

#### 5.2.4.1.4 Condicions de transport de les mostres de líquid amniòtic

- màxima rapidesa
- límit 24 h
- a temperatura ambient
- protecció de temperatures extremes

#### 5.2.4.2 Fase analítica

És imprescindible:

- El control dels reactius per a l'establiment dels cultius, en relació a una possible contaminació per bacteris i fongs, a la seva idoneïtat per al creixement cel·lular, així com de les dates de caducitat
- La participació en un control de qualitat extern amb característiques d'examen de competència
- La formació continuada del personal
- El manual de tècniques i procediments

Per a l'obtenció del cariotip, consulteu l'apartat 5.2.3 sobre Línies guia per a l'obtenció del cariotip prenatal i la interpretació de resultats.



### **5.2.4.3. Fase post-analítica**

Es vetllarà per la qualitat dels informes, en els quals haurà de constar com a mínim la següent informació:

- Nomenclatura correcta d'acord amb el sistema internacional (ISCN 1995).
- Nom de la síndrome i, en el seu cas, possibles implicacions del cariotip anòmal.
- Necessitat de confirmació dels resultats "ambigus".
- En els casos apropiats, recomanació d'estudis addicionals, estudis familiars, consell genètic i futurs diagnòstics prenatals.
- Sol·licitud d'estudis confirmatoris en casos de cariotip desequilibrat.
- El resultat es lliurarà a l'obstetre/a que ha realitzat la presa de mostra i al laboratori que ha realitzat el cribratge bioquímic.

### **5.2.5 Aspectes ètics, legals i socials**

El laboratori haurà de tenir coneixement de les recomanacions i disposicions establertes pels organismes pertinents pel que fa a proves genètiques i cribratges genètics i vetllar pel seu compliment.

### 5.3 Bibliografia

ACMG/ASHG statement. *Test and Technology Transfer Committee. Technical and clinical assessment of fluorescence in situ hybridization: An ACMG/ASHG position statement. I. Technical considerations.* Genetics in Medicine 2000; 2(6):356-361

American College of Medical Genetics. *Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories 3rd edition, updated November 2003 (www.acmg.net)*

Borrell A, Fortuny A, Lázaro L, Costa D, Serés A, Pappa S et al. *First-trimester transcervical chorionic villus sampling by biopsy forceps versus mid-trimester amniocentesis. A randomised controlled trial project.* Prenatal Diagnosis 1999; 19:1138-42

*Council of Regional Networks for Genetic Services: Guidelines for Clinical Genetic Services for the Public's Health.* 1st edition, 1999

*ECA Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance- Quality Guidelines and Standards for Cytogenetic Laboratories, 2005 (www.biologia.uniba.it/eca)*

Fortuny A. *Diagnóstico prenatal: concepción multidisciplinaria, aplicación racional de recursos y formación del especialista.* Prog Obst Ginecol 1996;39(10): 711-719

Grimshaw GM, Szczepura A, Hultén M, Mc Donald F, Nevin NC, Sutton F and Dhanjal S. *Evaluation of molecular tests for prenatal diagnosis of chromosome abnormalities.* Health Technology Assessment 2003; Vol. 7: No. 10

*Guías para el estudio citogenético en líquido amniótico / en vellosidades coriales.* (Documentos, Guías del Grupo de Barcelona)

Jenkins TM, Scinscione AC, Wapner RJ, Sarto GE. *Training in chorionic villus sampling: limited experience for US fellows.* Am J Obstet Gynecol 2004;191:1288-90

*National Pathology accreditation advisory council: Guidelines for cytogenetics laboratories.* Commonwealth of Australia, 2001

Ramos C, Gabarrón J. *Normas y principios generales para los laboratorios de Citogenética Clínica y Diagnóstico Prenatal.* Progresos en diagnóstico prenatal 1996, 8:255-261

*Recommendations and protocols for prenatal diagnosis.* Report of the European Study Group on Prenatal Diagnosis. Prenat Neonat Med 1999;4(3):186-201

Stranc LC, Evans JA, Hamerton JL. *Chorionic villus sampling and amniocentesis for prenatal diagnosis.* Lancet 1997;349:711-14

Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *QF-PCR in fetal diagnosis of chromosomal abnormalities,* 2004

Wijnberger L, Van der Schouw Y T, Christiaens G. *Learning in medicine: chorionic villus sampling.* Prenat Diagn 2000; 20: 241-46

## Annex 5.1 Document de consentiment informat per a biòpsia corial

JO \_\_\_\_\_ (NOM I COGNOMS)

DE \_\_\_\_\_ ANYS D'EDAT, AMB DOMICILI A \_\_\_\_\_ I DNI NÚM \_\_\_\_\_

EN QUALITAT DE PACIENT/ PARES/TUTOR LEGAL \_\_\_\_\_

(NOM DE LA PERSONA A QUI ES PRACTICA EL PROCEDIMENT)

### DECLARO

QUE HE SOL·LICITAT AL DOCTOR /A SR/SRA \_\_\_\_\_

(NOM I COGNOMS DEL/DE LA FACULTATIU/IVA OBSTETRE/A QUE REALITZI L'EXTRACCIÓ DE LA MOSTRA)

I AL \_\_\_\_\_

(NOM DEL LABORATORI)

L'extracció d'una Mostra de Còrion per a la investigació cromosòmica del fetus.

1- Es tracta d'una tècnica invasiva que pot realitzar-se per via transabdominal (a través de l'abdomen matern) o per via transcervical (a través del coll de l'úter) que suposa la introducció d'una agulla o pinça específica, o ambdues, per obtenir material corial per a realitzar l'anàlisi cromosòmica. Pot ser necessària anestèsia local en cas d'optar per la via transabdominal. En el meu cas s'utilitzarà la via \_\_\_\_\_

2- **Complicacions i/o riscos i fracassos:** es tracta d'una tècnica que comporta uns riscos potencials que poden afectar la continuació de la gestació, com avortament en aproximadament el 2% dels casos, trencament de la bossa, hematomes retro i/o intracorials, sagnat vaginal (40-50% casos) i/o infecció.

3- **A causa de la meva situació actual,** el/la professional sanitari/ària m'ha explicat que poden augmentar o aparèixer riscos o complicacions com \_\_\_\_\_

4- El procediment **pot fracassar** en cas de no poder obtenir material corial adequat o suficient, o per problemes de laboratori.

5- Els estudis de laboratori tenen una fiabilitat molt elevada, amb les limitacions pròpies de cada tècnica. En alguns casos no és possible obtenir un diagnòstic de seguretat i **poden ésser necessàries altres tècniques** per tal de poder completar l'estudi a fi d'emetre el diagnòstic (0,5-1%).

6- El resultat només ens informarà de possibles anomalies cromosòmiques, i no de defectes congènits d'una altra naturalesa i, per tant, el resultat normal d'un estudi cromosòmic específic **no garanteix** que el nen/a naixerà sense defectes ni retard mental.

7- Igualment m'han explicat i he comprès **les recomanacions** que he de seguir després del procediment

**He comprès** les explicacions que se m'han facilitat en un llenguatge clar i senzill, i el/la facultatiu/iva que m'ha atès m'ha permès fer totes les observacions i m'ha aclarit tots els dubtes que li he plantejat.

Se m'ha informat així mateix que en cas de troballes o anomalies en l'estudi cromosòmic tindrè accés al consell genètic.

També comprenc que, en qualsevol moment i sense necessitat de donar cap explicació, puc revocar el consentiment que ara dono.

Per això, manifesto que estic satisfeta amb la informació rebuda i que comprenc l'abast i els riscos del procediment.

I en aquestes condicions

### CONSENTEIXO

SÍ

NO

Que se'm realitzi una BIÒPSIA CORIAL

A \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ LLOC I DATA)

Firmat: El/la professional sanitari/ària

Firmat: La pacient / Familiar de la pacient / Custodi legal de la pacient

## REVOCACIÓ

SRA. \_\_\_\_\_ (NOM I COGNOMS DE LA PACIENT)  
DE \_\_\_\_\_ ANYS D'EDAT, AMB DOMICILI A \_\_\_\_\_  
I DNI NÚM. \_\_\_\_\_

SRA. \_\_\_\_\_ (NOM I COGNOMS)  
DE \_\_\_\_\_ ANYS D'EDAT, AMB DOMICILI A \_\_\_\_\_  
I DNI NÚM. \_\_\_\_\_

EN QUALITAT DE PACIENT/ PARES/TUTOR LEGAL DE \_\_\_\_\_  
(NOM I COGNOMS DE LA PACIENT)

REVOCO el consentiment prestat en data \_\_\_\_\_ i no desitjo continuar el procediment, que dono  
en aquesta data per finalitzat.

A \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (LLOC I DATA)

Firma de la pacient /pares / tutor legal de la pacient

## Annex 5.2 Document de consentiment informat per a amniocentesi

SRA \_\_\_\_\_ (NOM I DOS COGNOMS)

DE \_\_\_\_\_ ANYS D'EDAT, AMB DOMICILI A \_\_\_\_\_

I DNI \_\_\_\_\_

EN QUALITAT DE \_\_\_\_\_ (PACIENT/ PARES/TUTOR LEGAL)

### DECLARO

QUE HE SOL·LICITAT AL DOCTOR /A SR./SRA. \_\_\_\_\_

(NOM I COGNOMS DEL/DE LA FACULTATIU/IVA QUE REALITZI L' EXTRACCIÓ DE LA MOSTRA DE LÍQUID AMNIÒTIC)

I AL LABORATORI \_\_\_\_\_

L'EXTRACCIÓ DE LÍQUID AMNIÒTIC PER A LA REALITZACIÓ DE L'ESTUDI CROMOSÒMIC DEL FETUS

1- Que es tracta d'una tècnica invasiva que consisteix en una punció a través de la paret abdominal i uterina de la mare fins a la cavitat amniòtica, per obtenir líquid amniòtic, el qual conté cèl·lules fetals necessàries per a l'estudi cromosòmic.

2- Que encara que és una tècnica segura, existeix risc d'avortament en aproximadament l'1% dels casos. He estat avisada i informada d'altres possibles riscos, com trencament de la bossa, hemorràgia o infecció.

3- Que el procediment pot fracassar perquè no s'aconsegueixi l'extracció del líquid amniòtic o per problemes de laboratori que impedeixin l'emissió d'un diagnòstic complet.

4- Que el resultat només ens informarà de possibles anomalies cromosòmiques, i no de defectes congènits d'una altra naturalesa i que, per tant, el resultat normal d'un estudi cromosòmic no garanteix que el/la nen/a naixerà sense defectes o retard mental

5- També m'han explicat i he comprès les recomanacions a seguir després del procediment.

**He comprès** les explicacions que se m'han facilitat en un llenguatge clar i senzill, i el/la facultatiu/iva que m'ha atès m'ha permès fer totes les observacions i m'ha aclarit tots els dubtes que li he plantejat.

També comprenc que, en qualsevol moment i sense necessitat de donar cap explicació, puc revocar aquest consentiment. Per això, manifesto que estic satisfeta amb la informació rebuda i que comprenc l'abast i els riscos del procediment.

I en aquestes condicions

### CONSENTEIXO

SI

NO

Que se'm realitzi una AMNIOSENTESI

A \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (LLOC I DATA)

Firmat: El/la professional sanitari/ària

Firmat: La pacient / pares/ tutor legal de la pacient

## REVOCACIÓ

SRA. \_\_\_\_\_ (NOM I COGNOMS)

DE \_\_\_\_\_ ANYS D'EDAT, AMB DOMICILI A \_\_\_\_\_

I DNI \_\_\_\_\_

SR./SRA. \_\_\_\_\_ (NOM I COGNOMS)

AMB DOMICILI A \_\_\_\_\_

I DNI NÚM. \_\_\_\_\_

EN QUALITAT DE \_\_\_\_\_ (PARES/TUTOR LEGAL DE LA PACIENT)

REVOCO el consentiment concedit en data \_\_\_\_\_ i no desitjo continuar el procediment, que dono en aquesta data per finalitzat.

A \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (LLOC I DATA)

Firma de la pacient /pares / tutor legal de la pacient

### Annex 5.3 Document de sol·licitud d'estudis cromosòmics

#### Identificació de la pacient

NOM I COGNOMS	
DATA DE NAIXEMENT	
FACULTATIU/IVA QUE LA REMET	CENTRE
ADREÇA DEL CENTRE	
TELÈFON DEL CENTRE	DATA DE LA PRESA DE LA MOSTRA

#### Laboratori on s'ha fet el cribratge bioquímic

ADREÇA
TELÈFON

#### Dades de la gestació

SETMANES DE GESTACIÓ I DUR	PARITAT	EDAT MATERNA
DADES ECOGRÀFIQUES RELLEVANTS		
ANTECEDENTS PERSONALS I FAMILIARS D'INTERÈS ..... .....		
VALOR DEL CRIBRATGE (INDIQUEU SI ÉS DE 1r. O 2n. TRIMESTRE) ..... .....		
INDICACIÓ PER A L'ESTUDI ..... ..... ..... ..... .....		
SIGNATURA DEL/DE LA PROFESSIONAL SANITARI/ÀRIA		

# Programari per al cribratge d'aneuploidies i defecte de tub neural (DTN) en primer i segon trimestre d'embaràs

L'estimació del risc que una embarassada sigui portadora d'un fetus afecte de trisomia 21 o 18 es porta a terme un cop s'han determinat els valors dels marcadors bioquímics i ecogràfics mitjançant un programari (software) "ad hoc". La necessitat d'establir unes condicions exigibles (especificacions) per al programari està justificada per l'àmplia variabilitat que s'observa en els resultats obtinguts amb els diferents programaris disponibles, per uns mateixos valors dels marcadors emprats.

En el càlcul del risc de les síndromes de Down i d'Edwards s'utilitzen equacions i fórmules matemàtiques complexes que inclouen paràmetres que la majoria dels centres sanitaris de cribratge no poden calcular i que cal incorporar a partir de diverses publicacions. En funció de com es gestioni aquesta diversitat d'informació i de quin paràmetre s'esculli depenen, en bona part, els resultats obtinguts. Aquest apartat s'ha basat amplament en les National Specifications for Risk Calculation Software and Guidance on Implementation publicades pel Servei Nacional de Salut (NHS) britànic l'any 2004.

## 6.1 Bases per al càlcul del risc de les síndromes de Down i Edwards

El càlcul del risc es basa en la modificació del risc a priori d'una determinada trisomia definit per l'edat materna, per les *likelihood ratios* (versemblança) derivades dels valors dels marcadors emprats i que resultarà en un risc a posteriori. La *likelihood ratio* ens informa sobre la probabilitat que es tracti d'una gestació afecta, més que d'una no afecta, i es calcula mitjançant unes fórmules matemàtiques que combinen els valors dels diferents marcadors.

Els factors que més influeixen en el càlcul de risc en una gestant determinada són els següents:

- El valor que s'assigna al risc a priori en funció de l'edat materna i molt especialment quan l'embarassada ha tingut una gestació prèvia afecta de les trisomies analitzades.
- Els paràmetres poblacionals que defineixen la distribució gaussiana, de cada un dels marcadors emprats, en una població afecta i en una de no afecta de les trisomies valorades (mitjana i desviació estàndard), així com els coeficients de correlació entre els diferents marcadors, ja que la majoria no són completament independents entre ells.
- Les correccions que es fan, en una gestació concreta, en els valors dels marcadors obtinguts per compensar les desviacions respecte a una gestant "ideal", com és el cas del pes matern en el qual un marcador bioquímic es considera més diluït a major volum sanguini.
- La conversió dels valors analítics dels marcadors a múltiples de la mediana (MoM) esperada en funció de l'edat gestacional.
- Els límits de truncat en els valors extrems de cada un dels marcadors i en l'edat gestacional i materna en la qual s'accepten els càlculs de risc.



La importància de cada un d'aquests factors justifica la seva especificació individualitzada. El programari serà capaç de calcular i informar, de forma independent, del risc de les trisomies 21 i 18 mitjançant la informació proporcionada per tres o més marcadors bioquímics i/o ecogràfics.

Per calcular la *likelihood ratio* s'utilitzarà el mètode descrit per Palomaki GE i Haddow JE (1987), emprant els càlculs matemàtics de la distribució normal (Gaussiana) multivariant publicats per Reynolds TM i Penney MD (1990).

## **6.2 Factors que afecten el valor atribuït al risc a priori**

### **6.2.1 Risc per l'edat materna**

El primer pas en l'estimació del risc consisteix en l'assignació d'un risc a l'embarassada exclusivament en funció de l'edat que tindrà en el moment del part. Cal que el programari, i per a la síndrome de Down, utilitzi les dades, en forma d'una funció de regressió, publicades per Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG (1987), amb una correcció de mig any, ja que en la publicació original es presenten en anys acomplerts. Per a la trisomia 18, el programari assumirà un risc, per l'edat materna en el moment del part, 10 vegades inferior al de la trisomia 21.

L'edat materna en el moment del part ha d'ésser calculada a partir de la data de naixement de la mare assumint una duració de la gestació de 280 dies i el risc es calcularà, per part del programari, en la data probable del part (DPP) mentre que, per l'edat materna, es calcularan els anys amb un mínim de dos decimals.

### **6.2.2 Càlcul de l'edat gestacional a partir de biometries ecogràfiques**

Donada la gran importància d'una correcta estimació del temps de gestació, s'exigirà sempre la confirmació o correcció de l'edat gestacional mitjançant una biometria ecogràfica. En el primer trimestre cal utilitzar exclusivament la longitud cefalocaudal segons la taula publicada per Robinson HP i Fleming JE (1975). En el segon trimestre s'utilitzarà el diàmetre biparietal seguint els valors de Chitty SL et al, 1994. El programari incorporarà les taules esmentades i a partir, habitualment, d'una funció de regressió estimarà l'edat gestacional en dies i aquests s'empraran en tots els càlculs interns. Les setmanes complertes o arrodonides no es poden utilitzar en els càlculs.

### **6.2.3 Risc de les síndromes de Down i d'Edwards associat a l'edat gestacional**

Està descrita una mortalitat intrauterina espontània dels fetus afectes d'una trisomia i aquesta és específica per a cada tipus. Aquest fet ocasiona que el risc d'un mateix embaràs per a cada trisomia no coincideixi si es considera en el primer trimestre, en el segon, o a terme. És evident que si el risc s'expressa a terme no cal assumir ni incorporar correccions per la mortalitat intrauterina espontània per als diferents moments de l'embaràs i les distintes trisomies.

El risc s'expressarà a terme tant en els cribratges de primer trimestre com de segon trimestre i tant per a la trisomia 21 com per a la 18. Cal que el programari expressi el risc a terme i que així consti en l'informe del resultat del cribratge.

### **6.2.4 Gestació prèvia afecta de síndrome de Down o d'Edwards**

Existeix una clara evidència d'un risc augmentat de trisomia 21 quan l'embarassada ha tingut una gestació prèvia afecta d'aquesta aneuploidia. El mateix succeeix amb la trisomia 18 mentre que, a efectes pràctics del càlcul del risc, no es valora un creuament entre els riscos d'ambdues cromosomopaties.

Pel que fa a la síndrome de Down el programari ha de permetre una correcció del risc a priori per l'edat materna amb una addició del 0.42% si la patologia no es heretada (Cuckle HS i Arbusova S, 2004). En les translocacions heretades el cribratge no és útil i la seva pràctica és inadequada.

En la trisomia 18 el percentatge d'increment de risc no està tan clarament establert però el programari ha d'ésser prou flexible per a incorporar aquesta dada tan bon punt hagi estat quantificada.

### 6.2.5 Tècniques de reproducció assistida amb donació d'ovòcits

En aquests casos el programari ha d'emprar l'edat de la donadora dels ovòcits com a edat materna per a calcular el risc a priori.

## 6.3 Paràmetres poblacionals per a les gestacions afectes i no afectes de les síndromes de Down i d'Edwards

Una informació fonamental del programari destinat al càlcul de risc és la forma de les corbes parcialment sobreposades que descriuen la distribució dels valors dels marcadors (transformats o no a MoM) en la població afecta i no afecta d'una trisomia determinada. Habitualment s'assumeix que les corbes dels valors transformats presenten forma gaussiana i que cada població queda definida per la mitjana i la desviació estàndard.

El programari ha d'ésser capaç de permetre la definició de diferents poblacions d'embarassades sotmeses al cribratge ja que és conegut que determinades característiques racials, ètniques, tabaquisme, gestació múltiple, etc. afecten els valors de determinats marcadors. Actualment el valor obtingut del marcador s'ajusta mitjançant un factor de correcció per compensar segons la diferència de medianes però aquesta no és la solució ideal.

### 6.3.1 Gestacions no afectes d'aneuploïdia

Per definició la mediana dels MoM dels valors de cada marcador per a la població no afecta d'aneuploïdia ha d'ésser 1 (0 quan ens referim a la transformació logarítmica en base 10 dels mateixos valors). El control d'aquest paràmetre en tota la població sotmesa a cribratge pot presentar petites diferències que poden ésser degudes a la inclusió d'algunes gestacions afectes, però cal que els responsables del cribratge ho monitorin periòdicament per detectar canvis en la composició de la població cribrada, imperfeccions en els mètodes analítics, etc.

La desviació estàndard poblacional dels valors del marcador és, en certa forma, dependent del mètode de cribratge i la seva amplada depèn de la precisió d'aquest. És aconsellable que, quan el laboratori disposi de més de 1.000 cribratges de gestacions no afectes, calculi i utilitzi, en els càlculs de risc, les seves pròpies desviacions estàndard per a cada marcador, així com els respectius coeficients de correlació. Les desviacions estàndard són diferents en els diferents trimestres i depenen dels factors de correcció emprats, però habitualment han de situar-se entre els següents límits:

#### Desviació estàndard no afecta

Alfafetoproteïna	de 0,13 a 0,18
Beta hCG lliure en 2n trim.	de 0,22 a 0,27
Beta hCG lliure en 1r trim.	de 0,25 a 0,29
Estriol no conjugat	de 0,11 a 0,14
PAPP-A	de 0,23 a 0,29
Inhibina A	de 0,19 a 0,23
Translucidesa nucal	0,12

Quan un laboratori troba o utilitza valors fora d'aquest límits cal que investigui i documenti els motius, i que emprengui les accions correctores adients.

### 6.3.2 Gestacions afectes

A causa del petit nombre de gestacions afectes observades en la majoria dels centres de cribratge, la mitjana i la desviació estàndard del logaritme en base 10 (log) dels MoM dels marcadors s'han d'obtenir de publicacions que agrupen un gran nombre de casos afectes. Els valors introduïts en el programari han d'estar entre els següents límits:

#### Per a la trisomia 21

	Mitjana log MoM	Desviació estàndard
Alfafetoproteïna	de -0,14 a -0,15	de 0,15 a 0,21
Beta hCG lliure en 2n trim.	de 0,33 a 0,38	de 0,29 a 0,34
Beta hCG lliure en 1r trim.	de 0,28 a 0,32	de 0,25 a 0,29
Estriol no conjugat	de -0,13 a -0,18	de 0,12 a 0,18
PAPP-A	de -0,26 a -0,38	de 0,27 a 0,32
Inhibina A	de 0,26 a 0,34	de 0,25 a 0,28
Translucidesa nugal	de 0,30 a 0,31	de 0,44 a 0,47

#### Per a la trisomia 18

	Mitjana log MoM	Desviació estàndard
Alfafetoproteïna	de -0,16 a -0,20	de 0,20 a 0,22
Beta hCG lliure en 2n trim.	de -0,43 a -0,50	de 0,37 a 0,43
Beta hCG lliure en 1r trim.	de -0,46 a -0,55	de 0,30 a 0,38
Estriol no conjugat	de -0,34 a 0,40	de 0,27 a 0,29
PAPP-A	de -0,60 a -0,75	de 0,30 a 0,38
Inhibina A	0,0	de 0,24
Translucidesa nugal	de 0,23 a 0,47	de 0,23 a 0,27

Les mitjanes del logaritme en base 10 dels MoM dels marcadors del primer trimestre, especialment en relació a la PAPP-A, però fins i tot en els de segon trimestre, són molt dependents del moment de l'embaràs en el qual es mesuren. Les futures versions de programaris destinats al cribratge de les aneuploidies hauran de tenir la possibilitat d'emprar paràmetres poblacionals específics per l'edat gestacional en la qual es determinin els marcadors, tant en les gestacions afectes com en les no afectes, el que millorarà la qualitat del càlcul del risc a nivell de cada gestant considerada individualment.

### 6.3.3 Coeficients de correlació

Els coeficients de correlació entre cada parell de marcadors, emprats en el cribratge, informen del grau de interdependència en l'algoritme que calcula la likelihood ratio, ja que habitualment no són totalment independents. Quan un laboratori els calcula per la seva població, com ja s'ha esmentat anteriorment, poden ésser considerablement diferents dels que incorpora el propi programari i haurien d'estar entre els següents límits:

Alfafetoproteïna / Beta hCG lliure en el 2n. trimestre	de 0,01 a 0,20
Alfafetoproteïna / Estriol no conjugat	de 0,09 a 0,30
PAPP-A / Beta hCG lliure en el 1r trimestre	de 0,05 a 0,25

La correlació entre qualsevol marcador bioquímic i la TN ha d'ésser nul·la. Quan un laboratori trobi o utilitzi valors fora d'aquest límits cal que n'investigui els motius, els documenti, i que emprengui les accions correctores adients.

### 6.3.4 Gestació múltiple

En els embarassos amb més d'un fetus, els marcadors bioquímics determinats en sèrum matern procedeixen dels múltiples fetus i placentes, a diferència de la TN, la qual es valora individualment en cada un d'ells. Per altra banda, actualment, no existeixen dades suficients en la literatura per a calcular la mitjana i la desviació estàndard en els embarassos de bessons afectes, així com la influència de la corionicitat.

Per tant, ara per ara, es recomana calcular el risc i informar-ne, en les gestacions de bessons, a partir del risc inherent a l'edat materna modificat per la TN. En les gestacions monocorials s'utilitzarà en el càlcul de risc, la TN més gran, mentre que en les bicorials es faran estimacions de risc independents per ambdós fetus. Quan els marcadors bioquímics estiguin validats per ser utilitzats en bessons caldrà utilitzar els factors de correcció adequats i realitzar una estimació de risc amb marcadors bioquímics i ecogràfics.

## 6.4 Mesures correctores en els valors dels marcadors

Els programaris han de poder ajustar els valors de cada un dels marcadors mitjançant factors de correcció que compensin pels efectes que determinades circumstàncies maternes com ara el pes matern, determinats grups racials o ètnics, el tabaquisme, la diabetis insulíndependent, etc. tenen sobre el càlcul de risc. Amb el temps es descobreixen noves circumstàncies que influeixen en els valors dels marcadors i cal que el programari sigui capaç d'incorporar-les.

### 6.4.1 Pes matern

Els marcadors bioquímics han d'ésser ajustats pel pes matern, en el moment de la determinació analítica, sempre que sigui possible. El programari ha de disposar, per la correcció pel pes matern, com a mínim del mètode lineal recíproc descrit per Neveux LM i col·laboradors (1996). És molt aconsellable que cada laboratori, quan disposi d'un nombre important de cribratges amb un nombre suficient de dones en els valors extrems de pes, calculi per a cada marcador bioquímic els coeficients de la funció de regressió lineal, preferentment recíproca, que s'ajustin a les dades de la seva població habitual.

La funció de regressió per correcció del pes matern ha d'estar centrada en el pes mitjà de la població cribrada de forma que en aquest pes mitjà no s'efectui cap ajustament.

### 6.4.2 Tabaquisme

S'ha observat que els valors de determinats marcadors varien en funció del nivell de tabaquisme de la gestant. Probablement aquest efecte és dependent del nombre de cigarretes fumades i cal que el programari reculli aquest valor numèric per a contribuir a demostrar-ho i que efectui les correccions actualment publicades o que permeti emprar paràmetres poblacionals específics per a fumadores i no fumadores i per a gestacions afectes i no afectes.

### 6.4.3 Diabetis insulíndependent

La conveniència d'una correcció en cas de diabetis insulíndependent materna és actualment controvertida i segons recents estudis sembla que quan s'assoleix un bon control glicèmic no és necessari efectuar cap correcció. De qualsevol forma cal que el programari incorpori aquesta correcció per als casos de diabetis mal controlada.

### 6.4.4 Origen ètnic

Idealment caldria emprar paràmetres poblacionals específics per diferents grups ètnics en els quals està ben documentada l'existència de diferències en els valors d'alguns marcadors com, a títol d'exemple, en les gestants afro-caribenyes i sud-asiàtiques. Actualment cal, almenys, que el programari contempli la possibilitat d'efectuar ajustaments en aquests dos grup ètnics i en d'altres que molt probablement en un futur proper s'aniran publicant.

## 6.5 Conversió a MoM

El programari per al càlcul del risc ha de permetre calcular els MoM de qualsevol marcador en funció de l'edat gestacional. Per aquest motiu el programari ha de disposar d'una eina que permeti obtenir una funció de regressió ponderada pel nombre de determinacions per cada dia de gestació.

La funció de regressió emprada ha d'ésser aquella amb què millor s'adeqüin les dades a la línia de regressió. Una funció exponencial en base 10 acostuma a ésser adequada per una bona part dels marcadors bioquímics, mentre que per d'altres pot caldre un funció més complexa, motiu pel qual es important que el programari disposi d'una àmplia varietat de funcions de regressió.

Cal que cada laboratori de cribratge calculi i actualitzi periòdicament el càlculs, segons la seva població i cada mètode analític, a partir d'un mínim de 100 mostres per cada setmana de gestació en les quals es fa el cribratge.

## 6.6 Límits de truncat

Els programaris de càlcul de risc controlen, habitualment, els límits per fora dels quals no s'han de realitzar els càlculs, de manera que sovint els valors que superen els marges fixats es converteixen automàticament en els corresponents al límit ultrapassat. Aquesta pràctica completament acceptada en la validació de les dades informàtiques no té un consens general pel que fa al truncat dels valors extrems dels MoM dels marcadors (deixen d'ésser gaussians) i les orientacions que aquí es donen en aquest aspecte estaran sotmeses a revisió en espera de noves recerques.

### 6.6.1 Edat materna

Encara que és possible assignar un risc a priori per l'edat materna a qualsevol edat, el programari ha de disposar d'uns límits d'edat per fora dels quals no permeti l'entrada de dades impossibles, com pot ésser-ho una edat materna de 8 anys. Són els anomenats "límits de credibilitat".

### 6.6.2 Edat gestacional

El programari ha de controlar que l'edat gestacional en la qual es calcula el risc sigui coherent amb el temps de gestació acceptat per a cada mètode de cribratge i per cada marcador emprat.

Pel que fa al primer trimestre, l'edat gestacional mínima per a la bioquímica és de 8 setmanes, mentre que per a la TN l'interval en la longitud cefalocaudal s'ha definit entre 45 i 84 mm.

Encara que per definició la transició entre el primer i el segon trimestre es produeix a les 13 setmanes complertes de gestació, el cribratge del segon trimestre no es porta a terme almenys fins a les 14 i, en aquest cas, el moment adequat per al cribratge dels defectes del tub neural (DTN) s'inicia a les 16 setmanes.

El límit superior del cribratge del segon trimestre cal establir-lo en les 20 setmanes però cal tenir en compte que en aquesta edat gestacional extrema la fiabilitat del mètode disminueix molt degut a l'extrapolació que fan les funcions de regressió que disposen de poques dades en aquesta edat gestacional.

### 6.6.3 Risc informat

Encara que teòricament el risc pot presentar qualsevol valor entremig d'1 entre 1 i d'1 entre l'infinit, en la pràctica un risc d'1 entre 1 equival a assegurar que un embaràs està definitivament afectat per l'aneuploidia cribrada i donar aquesta informació, en base a l'estat actual dels mètodes de cribratge, no es aconsellable.

El programari ha d'establir uns límits, en l'informe de risc, de forma que el major risc informat sigui d'1 entre 5 i el menor d'1 entre 10.000 per a la trisomia 21 i d'1 entre 100.000 per a la trisomia 18. Riscos per fora d'aquests límits s'informaran com a major d'1 entre 5 o menor d'1 entre 10.000 i 100.000, respectivament, per a les trisomies 21 i 18.

### 6.6.4 Valors dels marcadors

Habitualment els centres de cribratge han truncat els valors extrems dels marcadors, ja que aquests no s'adapten bé al model gaussià. Fins i tot quan les desviacions estàndard de les poblacions afectes i no afectes són diferents, la likelihood ratio pot canviar de sentit, en els valors extrems de la distribució, com en el cas de la TN. Aquest és un problema causat per la utilització de la estadística gaussiana quan les cues de les distribucions tenen poques dades.

El programari ha de disposar dels mitjans necessaris per truncar els valors extrems i poder-los modificar en funció de la nova informació aportada. Els valors aconsellables actualment són els següents:

	Límit inferior (MoM)	Límit superior (MoM)
Alfafetoproteïna	0,3	3,3
Beta hCG lliure	0,2	5,0
Estriol no conjugat	0,4	2,5
PAPP-A	0,2	5,0
Inhibina A	0,5	5,0
Translucidesa Nucal	0,78	5,0

L'informe del resultat del cribratge inclourà un comentari sobre el marcador que ha estat truncat, quan aquest sigui el cas. Al mateix temps s'ha de considerar la possibilitat d'incloure un comentari sobre la validesa del càlcul de risc en gestants amb valors extrems dels marcadors i indicar que aquests embarassos són poc habituals i que poden presentar altres problemes no relacionats amb cromosomopaties.

### **6.6.5 Revaluació del risc**

El programari ha de permetre la introducció directa dels valors dels marcadors, i també en forma de MoM perquè es puguin validar els algorismes interns de càlcul.

## **6.7 Consideracions generals**

Existeixen diversos aspectes del programari destinat al càlcul del risc de les síndromes de Down i d'Edwards que, encara que no estan directament relacionats amb la metodologia de càlcul, requereixen ésser especificats.

### **6.7.1 Arxiu històric de modificacions**

El programari ha de recollir i guardar totes les modificacions que s'efectuïn en els registres de les dades referents al càlcul de risc de les gestants amb constància de qui les ha realitzat i en quina data, així com de les reavaluacions del risc, s'ha de conservar una còpia de les dades i els resultats originals.

### **6.7.2 Recollida d'informació complementària i exportació de dades**

Cal que el programari permeti la introducció de les dades referents als resultats perinatals, o de l'avortament en el seu cas, en la base de dades corresponent al cribratge, també ha de permetre generar o exportar automàticament la taula de la base de dades de registre del cribratge amb l'objectiu d'avaluar el Programa de Cribratge d'anomalies cromosòmiques de Catalunya, a partir de la comissió d'experts.

Seria també aconsellable la inclusió, en la base de dades del cribratge i resultats perinatals, de dades epidemiològiques rellevants, però no necessàries per al cribratge, que s'hagi decidit per a l'avaluació del programa.

### **6.7.3 Edició i format dels informes**

El programari disposarà d'un sistema d'edició automatitzada dels informes del cribratge basat en el model aprovat pel Departament de Salut pel control del Programa de Cribratge d'anomalies cromosòmiques de Catalunya a partir de la comissió d'experts. En el cas de manca d'informació per poder efectuar el càlcul de risc, l'informe ho farà constar.

### **6.7.4 Normativa vigent**

Cal que el programari compleixi les lleis actuals sobre mesures de seguretat en els fitxers automatitzats que continguin dades de caràcter personal (Reials Decrets 994/1999 de l'11 de juny i 195/2000 de l'11 de febrer) i els drets del pacient (Decret 21/2000 de 29 de desembre de la Generalitat de Catalunya sobre els drets a la salut i autonomia del pacient i la documentació clínica).

Cal que el resultat que ofereix el software hagin estat contrastats amb un programa informàtic independent i de referència (DS-QA Tools, U.K. etc.). La certificació CE (Comunitat Europea) segons la legislació vigent (Directiva 98/79/CE i Reial Decret 1662/2000 sobre productes sanitaris per diagnòstic "in vitro") es obligada des del 07/12/2005.

Presentació "en pantalla" i edició d'informes multi-idioma (com a mínim en català i en les altres llengües oficials de l'estat).

## 6.8 Bibliografia

Chitty LS, Altman Dg, Henderson A, Campbell S. *Charts of fetal size 2: Head measurements*. Br J Obstet Gynecol 1994; 101; 35-43.

Cuckle HS, Arbuçova S. *Multimarker serum screening for chromosomal abnormalities. a, Genetic disorders and the fetus*. Ed. Milunsky, A. Cinquena edició. 2004 pàg. 795-835.

Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. *Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level*. Br J Obstet Gynaecol 1987; 94:387-402.

Neveux LM, Palomaki GE, Larivee DA, Knigh GJ, Haddow JE. *Refinements in managing maternal weight adjustment for interpreting prenatal screening results*. Prenat Diagn 1996; 16:1115-9.

NHS. *National Down's Syndrome Screening Programme for England. National Specification for Risk Calculation Software and Guidance on Implementation*. <http://www.nelh.nhs.uk/screening/> Octubre 2004.

Palomaki GE, Haddow JE. *Maternal serum alpha-fetoprotein, age, and Down syndrome risk*. Am J Obstet Gynecol 1987; 156:460-3.

Reynolds TM, Penney MD. *The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy*. Ann Clin Biochem 1990; 27:452-8.

Robinson HP, Fleming JE. *A critical evaluation of sonar crown rump length measurements*. BJOG 1975;82:702-10.



## **Annex 6.1 Taules incloses en la base de dades de registre dels resultats del cribratge d'aneuploidies i DTN.**

CRIBRATGES

PAÏSOS

RESUM\_ECO\_MORFO

TÈCNIQUES\_INVASIVES

TIPUS\_GESTACIÓ

CRIBRATGES: és la taula principal destinada a incloure totes les dades de cada cribratge individual amb un registre per a cada episodi de cribratge. El detall dels diferents camps s'explica amplament al final d'aquest annex.

PAÏSOS: és una taula associada i relacionada amb la principal a partir d'un camp numèric que identifica cada país. El codi numèric proposat es el de l'identificador telefònic de cada estat.

RESUM\_ECO\_MORFO: és una taula associada i relacionada amb la principal a partir d'un camp numèric que identifica els possibles diagnòstics de l'ecografia morfològica. Els possibles valors textuals són: Sense text, Normal, Sospita d'anomalia congènita, Diagnòstic d'anomalia congènita i Sense visualització fetal correcta. Repetir eco.

TÈCNIQUES\_INVASIVES: és una taula associada i relacionada amb la principal a partir d'un camp numèric que identifica les diferents tècniques invasives confirmatòries. Els possibles valors textuals són: Sense text, Amniocentesi, Biòpsia corial transabdominal, Biòpsia corial transcervical, Biòpsia corial + Amniocentesi, Funiculocentesi i Altres.

TIPUS\_GESTACIÓ: és una taula associada i relacionada amb la principal a partir d'un camp numèric que identifica les diferents tècniques de reproducció assistida. Els possibles valors textuals són: Sense text, Espontani, FIV, ICSI, Donació d'ovòcits, IA homòloga, IA heteròloga, Inducció d'ovulació i Altres.

Les quatre taules associades i relacionades amb la principal tenen dos camps: CODI, que és el camp numèric relacionat amb el respectiu de la taula principal, i TEXT, que és el camp destinat a la descripció textual dels possibles valors.

Els camps de la taula CRIBRATGES són els següents:

IDENTIFICACIÓ: camp autonumèric, numèric enter, clau principal i única.

CIP: camp tipus text de 15 espais per al Codi d'Identificació Personal (CIP) de la gestant.

CODI\_POSTAL: camp tipus text de 5 espais per al Codi Postal de residència de la gestant.

IDENTIF\_LABORATORI: camp tipus text de 25 espais per a la identificació del laboratori que realitza el cribratge serològic de les aneuploidies.

CENTRE\_SOLICITANT: camp tipus text de 30 espais per a la identificació del centre que fa la sol·licitud del cribratge.

DATA\_CRIBRATGE: camp tipus data/hora per a la data en què es realitza el cribratge a la gestant (extracció de sang).

FÓRMULA\_OBSTÈTRICA camp tipus text de 4 espais per a la fórmula obstètrica de la gestant (gestacions a terme/ parts prematurs/ avortaments/ fills vius).

RAÇA/ÈTNIA: camp tipus numèric enter curt per a la raça/ètnia de la gestant (0 = No valorat, 1 = Blanca , 2 = Negra ,3 = Asiàtica, 4 = Desconeguda, 5 = Altres).

EDAT: camp tipus numèric decimal per a l'edat de la gestant en el moment del cribratge (precisió mínima d'1 decimal).

PAÍS\_NAIXEMENT: camp tipus numèric enter per al codi del país de naixement de la gestant. Relacionat amb la taula PAÍSOS.

TIPUS\_GESTACIÓ: camp tipus numèric enter per a definir com es va aconseguir la gestació, principalment si no va ésser espontània. Relacionat amb la taula TIPUS\_GESTACIÓ.

EG\_DIES: camp tipus numèric enter per a l'edat gestacional, expressada en dies comptats des de l'última menstruació real o calculada a partir d'una ecografia.

NOMBRE\_FETUS: camp tipus numèric enter curt per al nombre de fetus existents en la gestació actual (màxim 2).

ORDRE\_FETUS\_BESSONS: camp tipus numèric enter curt per a numerar i diferenciar ambdós fetus en la gestació de bessons.

PES: camp tipus numèric decimal per al pes de la gestant en el moment del cribratge.

TALLA: camp tipus numèric decimal per a la talla de la gestant en el moment del cribratge.

T21\_PREVI: camp tipus numèric enter curt per a constatar que la gestant ha tingut una trisomia 21 en un embaràs previ. (0=No, 1=Sí, 2=No consta).

T18\_PREVI: camp tipus numèric enter curt per a constatar que la gestant ha tingut una trisomia 18 en un embaràs previ. (0=No, 1=Sí, 2=No consta).

DTN\_PREVI: camp tipus numèric enter curt per a constatar que la gestant ha tingut un Defecte del Tub Neural en un embaràs previ. (0=No, 1=Sí, 2=No consta).

FÒLIC: camp tipus numèric enter curt per a constatar si la gestant ha realitzat prevenció dels DTN, etc. amb àcid fòlic "abans de l'embaràs" (0=No, 1=Sí, 2=No consta).

CIGARRETES\_DIA: camp tipus text de 2 espais per al número de cigarretes que la gestant fuma diàriament (" " = No valorat, 0 = no fuma, 1-40 = fuma N cigarretes).

DIABETIS\_INSULINODEP: camp tipus numèric enter curt per a constatar la presència d'una diabetis insulíndependent durant la gestació actual, (0=No consta, 1=No, 2=Sí).

NOM\_PERFIL: camp tipus text de 20 espais per al nom del perfil emprat en el cribratge actual (1r. trimestre, 2n. trimestre, AFP DTN).

RISC\_DTN: camp tipus numèric enter curt per a constatar el risc de DTN (Defectes del Tub Neural). (0=No, 1=Sí, 2=No valorat).

RISC\_T21: camp tipus numèric decimal per a l'índex de risc combinat de síndrome de Down (trisomia 21) . Aquest número és la part dreta de la raó de risc (sense l'"1:") i cal despreciar els decimals.

RISC\_T18\_13: camp tipus numèric decimal per a l'índex de risc combinat de les síndromes d'Edwards i de Patau (trisomies 18-13). Aquest número és la part dreta de la raó de risc (sense l'"1:") i cal despreciar els decimals.

RISC\_ANEUPLOÏDIA: camp tipus numèric enter curt resum dels riscos de T21 i 18-13. Quan el risc de T21 i/o el de T18-13 és positiu, aquest és positiu i si ambdós són negatius, aquest és negatiu. (0=No o Negatiu, 1=Sí o Positiu, 2=No valorat).

TÈC\_INVASIVA\_REALITZADA: camp tipus numèric enter curt per a constatar que s' ha realitzat una tècnica invasiva (0=No, 1=Sí, 2=No consta).

SETMANES\_TÈC\_INVASIVA: camp tipus numèric enter per a les setmanes en les que s'ha realitzat la tècnica invasiva.

TIPUS\_TÈC\_INVASIVA: camp tipus numèric enter curt per a l'anotació del tipus de tècnica invasiva confirmatòria realitzada. Relacionat amb la taula TÈCNIQUES\_INVASIVES.

ECO\_MORFO\_REALITZADA: camp tipus numèric enter curt per a constatar que s'ha realitzat una ecografia morfològica (0=No, 1=Sí, 2=No Consta).

RESUM\_ECO\_MORFO: camp tipus numèric enter curt per a la classificació bàsica del resultat de l'ecografia morfològica. Relacionat amb la taula RESUM\_ECO\_MORFO.

RESULTAT\_PERINATAL: camp tipus numèric enter curt per constància de com ha finalitzat la gestació. (0 = Avortament, 1 = Part , 2 = No consta).

PART: camp tipus numèric enter curt per a l'anotació del resultat perinatal en cas de part. (0 = No consta, 1 = RN viu i sa, 2 = RN viu amb Defectes Congènits, 3 = Mort sense DC, 4 = Mort amb DC, 5 = Altres).

AVORT.: camp tipus numèric enter curt per l'anotació del resultat perinatal en cas d'avortament. (0 = No consta, 1 = Espontani, 2 = ILE, 3 = IG, 4 = Secundari a tècnica invasiva, 5 = Altres).

DATA\_PART\_AVORT.: camp tipus data per a l'anotació de la data en la que es produeix el part o avortament del fetus objecte del cribratge.

SETMANES\_PART: camp tipus numèric enter per constància de la setmana en la qual s'ha produït el part o avortament.

PES\_RN: camp tipus numèric enter per l'anotació del Pes del Nadó o Fetus, en grams.

SEXE\_RN: camp tipus numèric enter curt pel sexe del Nadó o Fetus (0 = No consta, 1 = Masculí, 2 = Femení, 3 = Indefinit).

CARIOTIP\_FENOTIP\_NORMAL: camp tipus numèric enter curt per a verificar que el cariotip del fetus o nadó ha estat valorat i és normal o que presenta un fenotip normal (0 = No o Anormal, 1 = Sí o Normal, 2 = No valorat).

CARIOTIP\_ANEUPLOÏDIA: camp tipus numèric enter curt per a verificar que el fetus o nadó presenta una aneuploidia (número imparell de cromosomes) (0 = No, 1 = Sí, 2 = No consta).

TIPUS\_ANEUPLOÏDIA: camp tipus numèric enter curt per a constatar el tipus d'aneuploidia que el fetus o nadó presenta (0 = No consta, 1 = Trisomia 21, 2 = Trisomia 18, 3 = Trisomia 13, 4 = Turner, 5 = Trisomia Sexual, 6 = Altra Trisomia).

CRIBRATGE\_COMPLET: camp tipus numèric enter curt per a constància que el cribratge ha estat completat (s'ha calculat el risc amb tots el marcadors protocolitzats) (0 = No, 1 = Sí, 2 = No consta).

CAS\_TANCAT: camp tipus numèric enter curt per a constància que el cas ha acabat amb part o avortament, que es coneixen aquestes dades, i s'ha estudiat completament tant si el resultat perinatal ha estat favorable com desfavorable (0=No, 1 = Sí, 2 = No consta)

# Informació, consell i aspectes ètics i legals en el diagnòstic prenatal



## 7.1 Introducció

En el camp del diagnòstic prenatal és important distingir entre “sospita”, “detecció” i “diagnòstic”. Mentre que el primer terme implica únicament la presència de signes indirectes o presumptius d’alteracions fetals, el segon implica el descobriment (ecogràfic, bioquímic, etc.) d’una alteració que ve acompanyada d’un alt risc de defecte congènit i el tercer es refereix a la identificació plena d’un defecte congènit específic. En aquest capítol, després de revisar els aspectes bàsics de la informació, el consell i les qüestions ètiques i legals en diagnòstic prenatal, descriurem la conducta a seguir en les diverses etapes cronològiques del diagnòstic prenatal.

## 7.2 Informació en el diagnòstic prenatal

La informació és un aspecte fonamental en el diagnòstic prenatal, ja que la seva correcta transmissió serà determinant per poder escollir acuradament la tècnica més adequada. També influirà en la comunicació del diagnòstic i, especialment, en la presa de decisions quan aquest diagnòstic no sigui l’esperat.

La informació ha de complir els següents requisits:

- Ser completa: ha d’incloure els beneficis, els riscos i les limitacions del diagnòstic prenatal en general i de totes les seves possibles tècniques i, a més, el pronòstic dels diferents diagnòstics i de totes les alternatives de tractament.
- Ser asèptica: la persona que informi no ha d’imposar el seu criteri ni prioritzar en els seus raonaments.
- Ser intel·ligible: ser entenedora per la dona i la parella, sigui quin sigui el seu nivell social i cultural.
- Evitar el confrontament d’idees: respectar les creences i la cultura de la parella.
- Amb visió de futur: en especial, quan es parli de pronòstic dels defectes congènits diagnosticats.
- No demanar conclusions de forma immediata: donar el temps i la possibilitat d’altres entrevistes, si fos necessari.

La informació l’ha de donar el/la professional sanitari/a més qualificat/ada de l’organització, en aquest tema, i amb una bona capacitat de comunicació. És convenient que una mateixa persona sigui la responsable de la coordinació de tot el procés, és a dir, des de la indicació a la resolució del cas, per evitar punts de vista diferents que puguin ocasionar conflicte a la parella. Idealment, aquesta persona hauria de ser el mateix professional encarregat del control de l’embaràs. En el supòsit que el tipus d’organització assistencial no ho permeti, llavors és convenient que els/les diferents professionals implicats/ades l’informin adequadament i cerquin el seu vist-i-plau. Aquesta mateixa recomanació es fa extensiva en el cas de consulta a centres de referència.

El/la professional de la salut que faciliti la primera informació sobre diagnòstic prenatal ha d’explicar a la dona embarassada les raons per les quals és convenient que el cribratge ecogràfic-bioquímic es faci en el primer trimestre (més precocitat, més sensibilitat, menys agressivitat si s’han de prendre decisions, etc.). Així i tot, se l’informarà de la possibilitat de practicar el cribratge de segon trimestre si arriba després de la setmana 14.

Tot el procés de la informació, així com els temes discutits i les decisions adoptades, són confidencials i ningú no en pot fer ús ni comentari sense el permís de la dona gestant o, si s'escau, de la seva parella.

L'informador ha de constatar que la dona i la parella han pres la decisió lliurement, després d'obtenir tota la informació escaient, i d'haver-la pensat amb temps i serenitat. Per tant, pot ser necessari oferir més d'una entrevista i, fins i tot, la possibilitat d'una segona opinió, o la presència d'especialistes més qualificats en un defecte congènit concret. Els centres sanitaris han de posar a disposició de la parella (per augmentar la seva informació, si aquest és el seu desig) el "Comitè de Diagnòstic Prenatal" o de "Defectes Congènits", i el d'"Ètica Assistencial", tenint sempre en compte que les seves decisions no seran vinculants per la dona i per la seva parella, només informatives. La informació acabarà amb la decisió de la parella, i amb la signatura del document de consentiment o no-consentiment sobre la decisió que ha adoptat.

### 7.3 Aspectes legals

#### 7.3.1 El diagnòstic prenatal com a acte sanitari

Partint de la idea bàsica que una tècnica de diagnòstic prenatal és un "acte sanitari", des del punt de vista jurídic la seva realització només serà legítima si es basa en tres pilars:

- Titulació acadèmica adequada del/de la professional de la salut que realitza la prova.
- Capacitació professional adequada. El/la professional sanitari/ària ha de tenir, a més, una preparació suficient per poder executar aquelles proves amb uns riscos, per la mare i el fetus, que no excedeixin els reportats estadísticament. Si tal acte mèdic no es fes conforme a la *lex artis* i, per tant, es realitzés de manera imprudent, són d'aplicació els articles 142 i 158 del Codi Penal vigent, si aquesta conducta imprudent és greu. En qualsevol cas es podria exigir responsabilitat civil per aquells actes que s'apartessin de la *lex artis*.
- Consentiment de l'embarassada. Efectivament, el "consentiment informat" no només s'ha de considerar com una necessitat ètica, sinó també i, molt especialment, com una exigència legal, d'acord amb la Llei 21/2000 de 29 de desembre, dictada pel Parlament de Catalunya, sobre els drets d'informació concernents a la salut i a l'autonomia de la pacient i a la documentació clínica (en endavant Llei 21/2000), i a la Llei 41/2002 -d'àmbit estatal- del 14 de novembre, bàsica reguladora de l'autonomia de la pacient i dels drets i obligacions en matèria d'informació i documentació clínica. La seva infracció pot comportar sancions administratives, així com l'exigència de responsabilitat civil al/la professional.

#### 7.3.2 Consentiment informat

Aquestes lleis obliguen a proporcionar a la dona una informació verbal, en tot acte mèdic. Informació que ha de ser entenedora i veraç, així com adequada a les necessitats i requeriments de la gestant, per ajudar-la a prendre decisions de manera autònoma. Aquesta informació haurà d'incloure tant el tipus de prova, amb les seves complicacions i riscos, com les possibles alternatives que se li aconsellen. La gestant, si és major de 16 anys i no incapac, haurà de prestar el seu consentiment de forma personal en els termes abans exposats. Per a les de 16 anys i menors o incapaces, el consentiment l'haurà de prestar el seu representant legal, encara que la noia major de 12 anys ha de ser escoltada (Arts. 6 en relació a Art. 2 Llei 21/2000 i Arts. 8 en relació Art. 4 Llei 41/2002).

### 7.3.3 Interrupció de la gestació

En el cas de detectar alguna alteració congènita fetal, la o el professional sanitari ha d'informar la dona/parella del pronòstic d'aquesta alteració. Ha d'informar adequadament i amb ple respecte de la dona/parella sobre les possibilitats que els ofereix el servei sanitari en relació amb la continuació de l'embaràs, o bé la interrupció de la gestació d'acord amb els supòsits previstos per la llei\*. En el cas que la dona opti per la interrupció de la gestació caldrà facilitar la informació necessària per al correcte consentiment informat, que s'haurà de formalitzar per escrit. Amb caràcter general, aquesta actuació la portarà a terme el mateix centre sanitari que realitza la prova invasiva. Excepcionalment, en el cas que l'esmentat centre sanitari no la porti a terme, l'actuació la portarà a terme el centre sanitari determinat d'acord amb els criteris de derivació i resolució d'aquests fluxos establerts pel Departament de Salut i el CatSalut. En aquest cas el centre sanitari d'origen, el que realitza la prova invasiva portarà a terme la gestió de la visita i el seguiment de la resolució del flux per part del centre de destinació. El centre de destinació informará el centre d'origen de la resolució del flux.

\*Llei Orgànica de 5 de juliol de 1985 (9/85), que modifica l'art. 417 bis, de l'antic Codi Penal. En el seu article únic diu:

"No serà punible l'avortament practicat per un/a metge/essa, o sota la seva direcció, en centre o establiment sanitari, públic o privat, acreditat i amb consentiment exprés de la dona embarassada" –concedit sota els paràmetres disposats en l'apartat anterior-, quan s'esdevinguin algunes de les següents circumstàncies:

- Que sigui necessari per evitar un greu perill per a la vida o la salut física o psíquica de l'embarassada, i que així consti en un dictamen emès amb anterioritat a la intervenció per un metge de l'especialitat corresponent, diferent d'aquell per qui i sota la direcció del qual es practiqui l'avortament. En cas d'urgència vital per a la gestant, es podrà prescindir del dictamen i del consentiment exprés.
- Que l'embaràs sigui conseqüència d'un fet constitutiu de delictes de violació (article 429), sempre que l'avortament es practiqui dins les 12 primeres setmanes de gestació, i que el mencionat fet hagi estat denunciat.
- Que es presumeixi que el fetus haurà de néixer amb greus tares físiques o psíquiques, sempre que l'avortament es practiqui dins les primeres 22 setmanes de gestació i, el dictamen, expressat amb anterioritat a la pràctica de l'avortament, sigui emès per 2 especialistes del centre o establiment sanitari, públic o privat, acreditat a tal l'efecte, i diferents d'aquell per qui o sota la direcció del qual es practiqui l'avortament.

### 7.4 Aspectes ètics

Existeix un notable consens sobre els següents principis ètics de caràcter general:

- Totes les gestants tenen dret a una informació objectiva sobre el risc de defecte congènit i sobre les possibilitats actuals de diagnòstic prenatal. La titular d'aquesta informació, segons la Llei 21/2000 i la Llei 41/2002, és la pròpia pacient, en aquest cas la gestant, la qual podrà autoritzar, expressament o tàcitament, que s'informi a persones vinculades amb ella, per raons de fet o de dret, com és el cas de la parella (art. 3 Llei 21/2000 i art. 5. Llei 21/2000).
- La informació sobre les tècniques actuals de diagnòstic prenatal no només ha d'incloure les seves indicacions, sinó també els seus riscos específics, així com les seves possibles alternatives.
- El/la professional sanitari/ària mai no ha d'intentar imposar les seves pròpies conviccions als consultants. Pel contrari, els ha d'informar sobre tots els aspectes i opcions existents.
- La realització de les tècniques invasives de diagnòstic prenatal s'ha de dur a terme d'acord amb la *lex artis* (experiència suficient, tecnologia adequada i entorn propici). En cas contrari, s'ha de referir el cas a un centre d'un altre nivell.
- S'ha de garantir el secret sobre el resultat de les proves, i establir-ne restriccions d'accés.
- La feina dels professionals no acaba amb el diagnòstic o, en el seu cas, amb la interrupció de la gestació. Ha de procurar sempre que es donin les condicions per dur a terme un consell genètic i/o reproductiu adequat, que permeti a la dona embarassada i a la seva parella decidir entre diverses alternatives.
- Qualsevol decisió que prengui la parella ha de ser respectada pel/per la professional, dins el marc legal vigent.

## 7.5 Consell genètic i/o reproductiu

La definició de consell genètic depèn, en certa mesura, del/de la professional que intervingui en la seva elaboració. Potser la definició més admesa és la que afirma que “Consell genètic és el procés pel qual el pacient o familiar amb risc de patir una patologia que es pot heretar és assessorat sobre les conseqüències del procés, la probabilitat de desenvolupar-la o transmetre-la, i de la forma a través de la qual aquesta pot ser previnguda, evitada o pal·liada”.

A aquesta definició cal afegir, per adaptar-la al diagnòstic prenatal, l'assessorament sobre aquells processos no genètics, com els infecciosos, teratogènics i iatrogènics, que poden afectar el normal desenvolupament fetal. En aquest cas, es parla de “consell reproductiu”.

### 7.5.1 Objectius

En el consell genètic s'ha d'oferir una informació que sigui comprensible pels receptors, evitant els tecnicismes. S'ha d'utilitzar el temps necessari, sense presses ni interferències. En el diagnòstic prenatal és freqüent i lògic que la parella tingui dubtes i preguntis a la professional que els atén: “I vostè, què faria?”. Poden desitjar que el/la professional sanitari/ària decideixi per ells, però aquest no ha de dirigir mai el consell genètic; només s'ha d'informar. És una decisió lliure.

El/la genetista clínic/a o el/la professional que ofereixi consell genètic o reproductiu ha de ser una persona preparada i especialitzada en la conducció d'aquestes situacions, i això suposa que ha de poder donar resposta a la majoria de preguntes que se li plantegin sobre el futur del fill/a. Encara que, en ocasions, per aspectes concrets, com pot ser la resolució d'una malformació, serà necessari la intervenció d'un/una altre/a especialista.

S'ha de tenir en compte que la reacció d'una parella davant la notícia que el seu fill o filla té o pot tenir una malformació o defecte, ja sigui durant l'embaràs o durant el període neonatal, dependrà d'una sèrie de condicionants. La reacció dependrà d'uns factors propis de cadascun dels membres de la parella, de la seva pròpia personalitat, de les seves creences i sentiments, però també de factors externs, alguns són fruit de la tradició i altres de la pressió ambiental o de determinants sentiments religiosos. La nostra societat és cada cop més multicultural, i la forma de reaccionar davant un mateix esdeveniment pot ser molt diferent, segons els factors culturals. Fins i tot dins d'una mateixa societat, els factors culturals i l'àmbit social on es mogui la parella poden ser molt diferents.

### 7.5.2 Metodologia

Encara que no existeix una forma única i idònia d'informar, s'han de tenir en compte les circumstàncies pròpies de cada dona/parella. És necessari seguir unes normes bàsiques:

- S'ha de donar la informació a la dona i si ella ho desitja també a la parella.
- S'ha de disposar de temps suficient i d'un entorn adequat. No es pot donar un diagnòstic tan important en un passadís d'un centre sanitari i amb poc temps.
- S'ha de respectar la intimitat. No es pot informar en una consulta plena de gent o amb altres membres de la família.
- Després de rebre la notícia sobre la presència d'una patologia, la parella queda bloquejada. No s'ha d'intentar afegir més informació. No l'entendran. No els hi cal en aquell moment. Poden ser necessàries diverses sessions informatives.
- Informació prèvia a l'obstetre/a/llevadora responsable de l'embaràs. I, si ho desitja, que hi participi.

Amb independència dels factors personals i socials, en el consell genètic s'ha de tenir en compte que la parella o les persones que consulten han de rebre una informació veraç. En el cas del diagnòstic prenatal, s'ha d'informar sobre els avantatges, els inconvenients, els riscos i les limitacions de cadascuna de les tècniques i procediments que es poden utilitzar per confirmar el diagnòstic, i/o els tractaments possibles, si hi són. Quan s'hagi fet un diagnòstic d'una patologia, s'haurà d'informar sobre les perspectives presents i futures que en l'actualitat es poden oferir al nen/a, i de les possibles discapacitats físiques i neuro-psicològiques.

Com a complement del que s'ha exposat, les persones que acudeixen a un consell genètic tenen també el dret a no ser informades. Sovint existeix una tendència a sobreinformar, a donar més informació de la que la parella necessita en aquell moment. És la relació continuada entre la família i el/la professional que els assessora la que ha de marcar la pauta a seguir. És important no avançar-se i donar una informació que no pugui ser assumida. S'ha de tenir en compte que el diagnòstic de patologia fetal pot canviar el futur de la relació entre la parella, d'aquesta amb la resta de la família, i de cadascun dels membres que la integren entre si. La parella es troba davant d'una situació difícil, que la pot desestructurar amb facilitat. I, això, en part, pot dependre de com es percep la informació que se'ls dona. En tot consell genètic s'ha de respectar la privacitat individual i de la parella, i cal evitar la interferència d'altres components de la família o de terceres persones. El que informa ha de tenir en compte el grau de frustració de la dona i de la seva parella.

### **7.5.3 Equip multidisciplinari**

El consell genètic o reproductiu és una actuació d'un equip multidisciplinari. L'actuació d'aquest equip ha de ser:

- Diligent. Les inquietuds de la parella s'han de resoldre com més aviat millor.
- Cohesionada. Tots els membres de l'equip han de treballar de forma conjunta.
- Visió àmplia. No s'ha de limitar a donar una informació parcial.

L'equip ha d'oferir:

- Suport professional i mesures de recolzament amb una actitud positiva.
- Orientació terapèutica. S'han d'oferir tots els recursos que tècnicament i legalment siguin possibles i acceptables, o derivar les pacients a un centre on es puguin realitzar, en el cas que l'obstetre/a o centre on es visitin no disposi d'aquests recursos.
- Associacionisme. S'ha de proporcionar, si es creu convenient, informació sobre grups de suport i d'institucions professionals, relacionades amb la patologia que es planteja.

S'ha de tenir present que la parella a la qual se li ha diagnosticat una gestació amb un defecte congènit passarà per una sèrie de fases, en l'evolució psíquica, abans d'acceptar la situació.

Com és lògic de suposar, no totes les parelles passaran al mateix ritme per la seqüència d'estats d'ànim que la notícia generi. Fins i tot poden existir ritmes diferents dins la mateixa parella. La reacció pot interferir la relació de parella. Les parelles estables i compenetrades acostumen a enfortir encara més els seus vincles; pel contrari, les parelles menys estructurades, tendeixen a perdre estabilitat. És important que el/la professional que informa a la parella conegui totes aquestes fases anímiques, i que l'obstetre/a responsable participi i pugui ajudar la parella en aquests moments difícils.



#### **7.5.4 Conclusió**

No existeix un patró fix i predeterminat de com s'ha d'oferir un consell genètic i reproductiu, però està clar que totes les parelles tenen dret a rebre una informació adequada i independent de la forma de veure el problema sobre les indicacions dels procediments, sobre les proves que es poden realitzar (els seus avantatges, inconvenients i limitacions), sobre els resultats, i sobre el suport associatiu existent.

### **7.6 Seqüència cronològica**

En aquest apartat analitzarem, de forma sintètica, la conducta a seguir en cadascuna de les cinc etapes del diagnòstic prenatal, posant accent en la pràctica generalment acceptada, però també en les pràctiques incorrectes i en les recomanacions davant situacions potencialment conflictives.

#### **7.6.1 Informació**

##### **7.6.1.1 Pràctica acceptada**

- La informació sobre els riscos individuals de la parella (o de cadascun dels seus membres) per concebre un/a fill/a amb defecte congènit, així com sobre les possibilitats actuals de prevenció i diagnòstic prenatal, ha de formar part dels continguts de consulta preconcepcional i també de les explicacions proporcionades a l'inici de qualsevol embaràs.
- En línies generals, la informació proporcionada es modula en funció de l'edat gestacional, dels antecedents personals i familiars dels progenitors i també, encara que en menor mesura, de l'edat de l'embarassada.
- El risc preconcepcional s'avalua en funció, fonamentalment, de l'edat dels progenitors, dels seus antecedents personals (un/a altre/a fill/a afectat/ada, translocació equilibrada dels pares, etc.) o familiars (familiars de primer grau afectats) i, també, del seu entorn ambiental.
- El risc durant la gestació es calcula (índex de risc) en funció dels factors abans esmentats, i també segons el resultat de les proves de cribratge, fonamentalment el cribratge bioquímic i l'ecogràfic. S'ha d'incidir en els avantatges del cribratge combinat (ecogràfic i bioquímic) del primer trimestre. En el supòsit que la gestant iniciés tard el control del seu embaràs, se l'orientarà cap al cribratge del segon trimestre.
- S'ha d'assenyalar que, avui per avui, el diagnòstic definitiu de la presència o absència d'alteracions cromosòmiques en el fetus s'estableix únicament mitjançant la realització d'una prova invasiva que permet determinar el seu cariotip.
- Així, doncs, la informació facilitada ha d'incloure l'enumeració de les diverses tècniques de detecció (cribratge bioquímic i ecogràfic), així com una explicació raonada sobre quina és la tècnica més aconsellable en el cas particular de la parella consultant (consulteu l'apartat d'indicacions).

En tot cas, la informació ha de ser clara, completa, comprensible, continuada i adaptada a les característiques personals (idiosincràsia, cultura, etc.) de la gestant.

### 7.6.1.2 Pràctiques incorrectes

S'ha d'evitar:

- No informar dels riscos de defecte congènit i de les proves de diagnòstic prenatal per detectar-los, per raons ideològiques o d'un altre tipus.
- Proporcionar una informació esbiaixada (infravaloració dels riscos de defecte congènit o sobrevaloració del risc de les proves).
- Informació defectuosa o parcial sobre les possibilitats reals de cada prova (per què serveix i per què no serveix).

### 7.6.1.3 Recomanacions davant de situacions potencialment conflictives

- La informació mèdica sobre la malaltia genètica d'un determinat pacient, segons l'Art. 5 de la Llei 21/2000 i l'Art. 7 de la Llei 41/2002, és sempre confidencial, i no pot ser revelada a la resta de membres de la família, sense el seu consentiment explícit. No obstant això, el/la professional ha d'aconsejar a la dona afectada que ho comuniqui especialment a aquells membres pels quals aquesta informació és bàsica per propiciar un adequat diagnòstic prenatal.
- Quan la dona manifesti explícitament el seu rebuig a les tècniques de diagnòstic prenatal, el/la professional, després d'assegurar-se que es tracta d'una decisió lliure i informada, ha de respectar aquest desig. Això no és obstacle, però, per sol·licitar la firma d'un document de "no consentiment".

Amb caràcter general, s'ha de tenir en compte que, segons l'Art. 6 de la Llei 21/2000 i 8 de la Llei 41/2002, la dona pot revocar el consentiment concedit, en qualsevol moment.

## 7.6.2. Indicacions

### 7.6.2.1 Pràctica acceptada

- La indicació d'una prova de diagnòstic prenatal s'estableix, fonamentalment, en funció de l'edat gestacional i dels antecedents de la gestant.
- L'estratègia de cribratge elegida ha de proporcionar una taxa de detecció d'almenys el 60%, amb una taxa de falsos positius del 5%, encara que, en un futur, es recomani assolir un 75% de detecció, amb menys del 3% de falsos positius.
- S'ha considerat que el test combinat bioquímico-ecogràfic de primer trimestre és el que ofereix, en aquest moment, els avantatges més grans, i el que s'haurà de recomanar a totes les gestants.
- Per norma general, davant d'una gestant amb plena capacitat de decisió, ha de prevaler la seva voluntat una vegada la gestant ha estat suficientment informada pel/per la professional sanitari/ària corresponent, que s'ha assegurat que ha entès tot allò que se li ha explicat.

### 7.6.2.2 Pràctiques incorrectes

- Aconsellar el cribratge del segon trimestre, sense esmentar el cribratge del primer trimestre, malgrat que la gestant consulta en el moment adequat.
- Indicar proves invasives sense indicació específica (política abusiva d'indicacions). Les raons poden ser diverses: econòmiques (especialment en medicina privada), informació defectuosa a la gestant (balanç inadequat de riscos/beneficis), indicació errònia (indicació per teratògens, per exemple), investigació encoberta, etc.
- Desaconsellar proves invasives, en casos on estarien correctament indicades.
- Indicar una tècnica, que no és la més adequada, com a conseqüència de les limitacions personals (experiència escassa o nul·la), o de les possibilitats de l'entorn sanitari.
- Retardar injustificadament (negligència, rerefons ideològic, etc.) el diagnòstic, fins al límit legal d'interrupció de l'embaràs, propiciant els riscos inherents a una tècnica tardana d'avortament.

### 7.6.2.3 Recomanacions davant de situacions potencialment conflictives

- L'ansietat materna no és una indicació per dur a terme una prova invasiva malgrat un cribratge negatiu, només entrarà en consideració quan, després d'una prèvia i correcta informació de la gestant, persisteixi aquell estat. Si l'ansietat és molt important potser hagi de ser valorada per un especialista.
- En general, no s'ha de realitzar una prova invasiva de diagnòstic prenatal si no existeix una indicació estrictament mèdica. Excepte en el cas de malalties lligades al sexe, la petició d'una prova d'aquest tipus amb l'únic objectiu de conèixer el sexe fetal ha de ser rebutjada.
- Només en casos excepcionals (requeriment judicial, situacions patològiques severes, etc.) s'atendrà la petició per dur a terme una prova prenatal de paternitat.
- Si existeix una indicació mèdica correcta, s'ha de dur a terme la prova, encara que la parella manifesti el seu parer que el resultat de la prova només tindrà per ells un caràcter informatiu i que, en cap cas, prendrà la decisió d'interrompre la gestació. La parella té dret a conèixer la seva situació, independentment de la decisió que prengui després.

## 7.6.3. Tècniques de cribratge i invasives

### 7.6.3.1 Pràctica acceptada

- Les tècniques de cribratge bioquímic han de ser practicades per un laboratori que s'ajusti a les normes establertes per les comissions d'experts i que faciliti la informació de manera normalitzada, tal com s'especifica en el capítol de tècniques de laboratori d'aquest protocol.
- Les tècniques ecogràfiques de diagnòstic prenatal (en especial, la mesura de la TN i l'ecografia morfològica de les 18-20 setmanes) han de ser realitzades únicament per personal entrenat, que ha de comptar amb la infraestructura tecnològica i l'entorn sanitari adequat tal com es descriu en el capítol de tècniques ecogràfiques.
- Sempre es donarà la informació del càlcul del risc per escrit.
- En relació a les tècniques invasives, l'elecció del procediment tècnic a realitzar s'ha de fer en funció de les característiques objectives de cada cas (edat de gestació, indicació, etc.) i no condicionar-la únicament a l'experiència tècnica de l'operador. En l'actualitat, existeixen criteris semi-objectius (nombre de proves realitzades, etc.) per avaluar aquesta experiència, tal com es comenta al capítol de procediments invasius i citogenètica.

- Si no es disposa d'una experiència i/o la tecnologia adequada, s'ha de remetre la gestant a un centre de diagnòstic prenatal amb experiència provada. Aquesta remissió s'ha de fer en funció de criteris sanitaris, i no de raons econòmiques.
- Sobretot en el cas de les tècniques invasives l'operador ha de mantenir una xerrada informativa amb la dona i la parella, en el curs de la qual s'ha de reiterar la raó per la qual es practica, els riscos possibles i les mesures que s'han de prendre. S'ha de tenir en compte que segons l'Art. 2 de la Llei 21/2000 i l'Art. 4 de la Llei 41/2002, encara que els professionals sanitaris responsables de la gestant són qui estan obligats a garantir el compliment del dret a la informació de la gestant, els/les professionals sanitaris/àries que l'atenen durant el procés assistencial també tenen, per si mateixos, l'obligació d'informar a la gestant del tractament o assistència concreta que li realitzaran.
- Diligència del consentiment informat.

### **7.6.3.2 Pràctiques incorrectes**

S'ha d'evitar:

- Realitzar la tècnica incomplint la normopraxi mèdica (atenció, diligència, perícia i prudència).
- No prendre les mesures adequades per salvaguardar la seguretat i confidencialitat de la prova i dels seus resultats (informació verbal pública, confusions, intercanvi de resultats, suport inadequat de la informació, etc.).

### **7.6.3.3 Recomanacions davant de situacions potencialment conflictives**

- En el cas que la dona opti per la interrupció de la gestació caldrà facilitar la informació necessària per al correcte consentiment informat, que s'haurà de formalitzar per escrit. Amb caràcter general, aquesta actuació la portarà a terme el mateix centre sanitari que realitza la prova invasiva. Excepcionalment, en el cas que l'esmentat centre sanitari no la porti a terme, l'actuació la portarà a terme el centre sanitari determinat d'acord amb els criteris de derivació i resolució d'aquests fluxos establerts pel Departament de Salut i el CatSalut. En aquest cas el centre sanitari d'origen, el que realitza la prova invasiva, portarà a terme la gestió de la visita i el seguiment de la resolució del flux per part del centre de destinació. El centre de destinació informará al centre d'origen de la resolució del flux.
- Les tècniques invasives de diagnòstic prenatal només han de ser realitzades en centres sanitaris que disposin de la infraestructura adequada per garantir a la gestant i al seu fetus la màxima seguretat possible. Per tant, han de disposar de personal capacitat per realitzar les proves i resoldre qualsevol complicació que se'n derivi.

## **7.6.4. Comunicació del diagnòstic**

### **7.6.4.1 Pràctica acceptada**

- La comunicació del diagnòstic (ja sigui normal o bé patològic), a més a més de ser vehiculada per escrit mitjançant un document adequat, ha de ser efectuada per un/a professional sanitari/ària de manera personal i verbal.
- És desitjable que el facultatiu o facultativa que informa la gestant sigui el/la professional sanitari/ària responsable de la gestant, ja que la coneix en globalitat i coneix la idiosincràsia de la parella. Això implica una adequada preparació en aquest camp. En el seu defecte, s'ha de sol·licitar la intervenció de l'especialista més aconsellable.

- Especialment si es tracta d'un diagnòstic patològic, la informació s'ha de transmetre d'una forma que pugui ser captada i assimilada fàcilment per la dona, i si vol per la parella, és a dir, adaptada a les seves condicions personals, i efectuada en termes comprensibles.
- En alguns casos, s'ha de retardar l'emissió del pronòstic i de les possibles alternatives fins que no s'hagin realitzat les exploracions complementàries necessàries
- Si es considera necessari, s'ha de proporcionar ajut psicològic o psiquiàtric especialitzat i, si cal, també assistència social.
- En tots el casos, s'ha de procurar que la gestant tingui un únic interlocutor sanitari (per evitar malentesos o suposats desacords), i cal donar-li facilitats per consultar una segona opinió (llista preparada).

#### **7.6.4.2 Pràctiques incorrectes**

S'ha d'evitar la:

- Comunicació extemporània del diagnòstic per personal no qualificat, o no coneixedor de les peculiaritats específiques del cas.
- Comunicació de la informació per via telefònica, a través de terceres persones o per altres professionals sanitaris indirectes, que pugui propiciar malentesos i posar en perill la confidencialitat del diagnòstic.
- Comunicació precipitada del diagnòstic, sense anàlisi o reflexió prèvia sobre el cas (situacions complexes). Això pot propiciar errors d'orientació.
- Manca de suport psicològic que afavoreixi, per tant, l'anomenat dol crònic.

#### **7.6.4.3 Recomanacions davant de situacions potencialment conflictives**

- Sempre que sigui possible, és aconsellable que l'especialista de diagnòstic prenatal (ecografista, genetista, etc.) eviti prendre decisions diagnòstiques complementàries (prova invasiva davant d'un marcador ecogràfic d'aneuploidia, per exemple) i/o terapèutiques sense el coneixement i l'aprovació de l'obstetre/a. La conducta contrària només és acceptable quan, donat el caràcter de l'organització sanitària o la urgència del cas, es desitgi evitar una burocràcia excessiva.
- El professional que porta la gestant ha de ser informat, com més aviat millor, del diagnòstic patològic, a l'efecte de poder comunicar-li el resultat personalment i sense perdre el temps. No obstant això, i quan no sigui factible (organització sanitària, pressió de la gestant, etc.), és legítim que l'ecografista, el/la genetista o l'especialista qualificat/ada subministri aquesta informació a la gestant.
- Els resultats del diagnòstic prenatal han de ser considerats confidencials, de la mateixa forma que la resta de l'historial clínic. Cada centre i, en el seu defecte, cada facultatiu/iva ha d'implementar les mesures adequades per limitar l'accés a aquesta informació únicament al personal autoritzat (Llei Orgànica 5/1992 de 29 d'octubre sobre Regulació del Tractament Automatitzat de les dades de caràcter personal. BOE d'oct., 1992).

### **7.6.5. Presa de decisions posteriors al diagnòstic**

#### **7.6.5.1 Pràctica acceptada**

- Abans d'emetre un pronòstic i discutir les possibles alternatives a la dona/parella que li permetin prendre decisions, s'han d'esgotar les possibilitats disponibles per arribar no tan sols a un diagnòstic consistent.

- El cas ha de ser estudiat pels especialistes implicats (genetista, ecografista, obstetre/a, neonatòleg/òloga, etc.), si és possible dins del context d'un Comitè de Defectes Congènits. L'objectiu és ponderar el resultat de les proves realitzades i avaluar els riscos i els avantatges de les possibles decisions i alternatives.
- La informació facilitada a la dona/parella ha de ser, com sempre, comprensible, clara, completa i adequada a les característiques personals dels consultants. Aquesta informació els ha de permetre prendre una decisió lliure i adequada a les seves necessitats i creences.
- Aquesta informació es donarà en el context de l'anomenat Consell Genètic o Consell Reproductiu i, per tant, ha d'incloure informació sobre el futur reproductiu de la parella (possibilitats i alternatives). S'ha d'insistir a la parella sobre la necessitat d'efectuar, en cas de mort fetal o interrupció de l'embaràs, un estudi necròpsic adequat, que permeti confirmar els diagnòstics prenatals i orientar adequadament el cas.
- El/la professional sanitari/ària, una vegada exposat el diagnòstic, el pronòstic i les alternatives possibles, ha de tenir, dintre de la Llei, un respecte absolut per les decisions de la gestant (o la parella).
- Un cop presa la decisió en ferm, el suport psicològic s'ha de dirigir cap aquesta direcció.

### 7.6.5.2 Pràctiques incorrectes

S'ha d'evitar:

- Retardar, sense una justificació raonable, la presa de decisions sobre la continuació o no de la gestació. Això condiciona un increment del risc de complicacions ja que les interrupcions tardanes (i especialment il·legals), són més perilloses.
- Efectuar un consell excessivament unidireccional (cap a la interrupció), sense discutir amb la parella les possibles alternatives d'aquesta conducta.
- Induir la gestant a prendre una decisió d'interrompre la gestació per simples sospites (absència d'un estudi prenatal adequat), per motius nimis (exposició a suposats teratògens, per exemple) o davant d'una patologia clarament tractable amb èxit.
- Desaconsellar la interrupció de l'embaràs en casos de patologia fetal severa, perquè s'infravaloren els problemes que comportarà al nen.
- Facilitar una informació errònia o negligent sobre la possibilitat de l'estudi necròpsic o del Consell Reproductiu.
- Realitzar la interrupció de l'embaràs sense prendre les mesures necessàries per a l'estudi posterior del producte (estudi necròpsic i citogenètic). Aquesta conducta no permetrà la confirmació del diagnòstic prenatal i evitarà realitzar una correcta orientació futura de la parella.
- No fer el possible per completar el diagnòstic, el qual pot permetre la prevenció de la repetició del quadre.

### 7.6.5.3 Recomanacions davant de situacions potencialment conflictives

La informació facilitada sobre les alternatives possibles no ha d'estar influïda ni per la ideologia i/o les creences religioses del professional, ni per la de la gestant o de la seva parella. Si la gestant reclama informació sobre criteris confessionals específics, se li ha de dir que la sol·liciti a les persones adequades (sacerdot, etc.) En tot cas, la pròpia consciència és el referent últim de tota decisió ètica. Ha de ser respectada i mai no ha de ser manipulada directament ni subtilment.

## 7.7 Bibliografia

- Arroyo, L. *La indicación eugenésica en estudios de Derecho Penal. En homenaje al profesor Luís Jiménez de Asúa*. Revista de la Facultad de Derecho de la Universidad Complutense, 1986
- Beauchamp TL, McCullough LB. *Ética Médica*. Barcelona: Labor, 1987
- Carrera JM. *Bioethical aspects of ultrasonographic and invasive prenatal diagnosis*. In: JM. Carrera, FA Chevernak and A. Kurjak. *Controversies in Perinatal Medicine*. London: Parthenon, 2003 (p. 282-288)
- Carrera JM. *Conflictos éticos en relación con las técnicas invasivas de Diagnóstico Prenatal*. Prog Diag Prenat. 1998;10: 1-2
- CatSalut. Instrucció 07/2008. *Programa de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites fetals a Catalunya*.
- Chasek, SJ, Skupki DW, Mc Cullough L.B. Chevernak FA. *Ethical Dimensions of nuchal translucency screening*. In: JM. Carrera, FA Chevernak and A. Kurjak. *Controversies in Perinatal Medicine*. London: Parthenon, 2003 (p. 289-295)
- Chevernak FA, McCullough LB. *Clinical Guides to preventing ethical conflicts between pregnant woman and their physicians*. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 303-7
- Chevernak FA, McCullough LB. *The fetus as a patient: implications for a directive versus non directive counselling for fetal benefit*. Fetal Diag Ther 1991;6:93-100
- Comité de Bioética de la SEGO. *Aspectos Bioéticos de las técnicas de diagnóstico prenatal*. Prog Diag Prenat 1998; 10:579-586.
- Palacios, M. *Diagnóstico Prenatal: aspectos legales*. Prog Diag Prenat 1991: 3: 167-183.
- Romeo Casabona CM: *Aspectos específicos de la información en relación con los análisis genéticos y con las enfermedades transmisibles*. Prog Diag. Prenat 1997; 9: 522-547.

## Annex 7.1 Document de consentiment informat per al cribratge del primer trimestre (bioquímic i ecogràfic)

La Senyora \_\_\_\_\_ d e \_\_\_\_\_  
 anys d'edat, amb domicili a \_\_\_\_\_ i DNI \_\_\_\_\_  
 Sr./Sra. \_\_\_\_\_ amb el DNI \_\_\_\_\_  
 en qualitat de \_\_\_\_\_ (Pare/mare/tutor legal).

### DECLARO

Que el Dr./Dra. \_\_\_\_\_ m'ha informat de la conveniència de practicar un CRIBRATGE O SCREENING COMBINAT DE PRIMER TRIMESTRE, (o de segon trimestre), d'acord amb el protocol de l'hospital, i de l'opinió del comitè d'experts del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Se m'ha explicat, he entès i he acceptat que:

1. Es tracta d'una tècnica que combina l'ús de l'ecografia, l'anàlisi de la meva sang i la meva edat a l'efecte d'establir un "índex de risc" de les possibles alteracions cromosòmiques fetals. Es tracta, per tant, d'una prova de detecció del risc i no d'una prova diagnòstica.
2. Aquesta prova únicament és capaç de calcular el risc que tinc en aquest embaràs que el fetus presenti una alteració cromosòmica, com la síndrome de Down entre altres.
3. La prova no serveix per detectar anomalies morfològiques fetals (malformacions) ni defectes d'altra naturalesa (bioquímics, metabòlics, incloent els trastorns genètics mendelians, etc.).
4. Encara que la prova té una alta sensibilitat (es detecten un 75% dels casos patològics com a mínim) i una baixa taxa de falsos positius (en menys del 5% de la població estudiada normal els resultats són positius), és possible que, per les limitacions pròpies de la tècnica, no es detectin com a "risc alt" totes les alteracions cromosòmiques. Per tant, un resultat normal (o de "baix risc") no garanteix que la criatura naixerà sense cap alteració física ni retard mental.
5. Si la prova resulta "positiva" (risc més alt que 1/250, per exemple 1/100) està indicat efectuar una prova invasiva (biòpsia corial o amniocentesi segons el criteri mèdic) que sí que té caràcter diagnòstic.
6. Si la prova resulta de "baix risc" (inferior a 1/250, per exemple 1/1000) no està justificat efectuar cap prova invasiva de caràcter diagnòstic, pel risc que tenen de produir la pèrdua del fetus.

He entès les explicacions que se m'han donat en un llenguatge clar i entenedor, i el/la professional sanitari/ària que m'ha atès m'ha permès fer totes les observacions que li he formulat i m'ha aclarit tots els dubtes que li he plantejat.

També sé que, en qualsevol moment abans de practicar la prova, i sense necessitat de donar cap explicació, puc revocar el consentiment que ara concedeixo.

Per tant, declaro que estic satisfeta amb la informació rebuda i que he entès perfectament les possibilitats i les limitacions de l'esmentada prova.

I en aquestes condicions,

**CONSENTEIXO**

**NO CONSENTEIXO**

Que se'm practiqui el CRIBRATGE COMBINAT DEL PRIMER TRIMESTRE per establir el risc de cromosomopaties fetals.

A, \_\_\_\_\_

Firma: El/la professional sanitari/ària	Firma: La pacient	Firma: Pares o tutor legal
_____	_____	_____





Per poder determinar la correcta posada en marxa i funcionament del protocol, així com per analitzar l'impacte del programa sobre la salut, s'ha dissenyat una sèrie d'indicadors d'implementació, procés i resultats que es calcularan a partir de les variables recollides en la "Base de dades del registre del cribratge d'aneuploidies i defectes de tub neural" (Annex 6.1 del "Protocol de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites fetals de Catalunya")

## 8.1 Indicadors de procés (anual)

### - Cobertura total del cribratge

Núm. de dones que realitzen el cribratge / Total d'embarassos

### - Cobertura de cribratge de primer trimestre

Núm. de dones que realitzen el cribratge abans de la setmana 14/ Total d'embarassos

### - Cobertura de cribratge de segon trimestre

Núm. de dones que realitzen el cribratge després de la setmana 14 / Total d'embarassos

## 8.2 Indicadors de resultat (anual)

### 8.2.1 De la prova

#### - Percentatge de dones gestants amb resultat d'alt risc

Núm. de dones amb resultat positiu (alt risc) / Núm. de dones cribrades

#### - Percentatge de dones gestants amb resultat de baix risc

Núm. de dones amb resultat negatiu (baix risc) / Núm. de dones cribrades

#### - Percentatge de dones d'alt risc que realitzen la prova invasiva

Núm. de dones que realitzen proves invasives / total de dones amb resultat d'alt risc

#### - Sensibilitat (VP/ VP+FN)\*

Probabilitat que per a un embaràs amb síndrome de Down s'obtingui un resultat d'alt risc en la prova de cribratge

#### - Especificitat (VN/ VN+FP)\*

Probabilitat que per a un embaràs sa s'obtingui un resultat de baix risc en la prova de cribratge

#### - Valor predictiu positiu (VP/ VP+FP)\*

Probabilitat de síndrome de Down si s'obté un resultat d'alt risc en el test

#### - Valor predictiu negatiu (VN/VN+FN)\*

Probabilitat d'embaràs sa si s'obté un resultat de baix risc en el test

\*En els casos de poder tancar tot el seguiment perinatal

### 8.2.2- Del programa de cribratge

- **Prevalença d'interrupcions de la gestació (IG) per síndrome de Down sobre el total d'embarassos afectats per síndrome de Down (per 100)**

$$\frac{\text{Núm. d'IG per síndrome de Down}}{(\text{Núm. de nascuts vius amb síndrome de Down} + \text{IG per síndrome de Down})}$$

- **Taxa de Síndrome de Down (per 1.000)**

$$\frac{(\text{Núm. de nascuts vius per síndrome de Down} + \text{Núm. d'IG per síndrome de Down})}{\text{Núm. d'embarassos totals}}$$

## Annex 8.1. Taula d'indicadors de l'avaluació

INDICADOR	GRUPS D'EDAT	FONT D'INFORMACIÓ	CÀLCUL DE L'INDICADOR	INTERPRETACIÓ
<b>* de procés</b>				
Cobertura anual total	Tots	Registre de diagnòstic prenatal i registre de naixements (DGSP)	Numerador: Núm. de dones que realitzen cribratge de primer o segon trimestre Denominador: Núm. total d'embarassos aquest any	Proporció de dones que realitzen el cribratge cada any a Catalunya
Núm. de dones que realitzen el cribratge/ Total embarassos l'any a Catalunya				
Cobertura primer trimestre	Tots	Registre de diagnòstic prenatal i registre de naixements (DGSP)	Numerador: Núm. de dones que realitzen cribratge abans de la setmana 14 de gestació Denominador: Núm. total d'embarassos aquest any	Proporció de dones que participen en el cribratge de primer trimestre cada any a Catalunya
Núm. de dones que realitzen el cribratge abans de la setmana 14/Total embarassos l'any a Catalunya				
Cobertura segon trimestre	Tots	Registre de diagnòstic prenatal i registre de naixements (DGSP)	Numerador: Núm. de dones que realitzen cribratge després de la setmana 14 de gestació Denominador: Núm. total d'embarassos aquest any	Proporció de dones que participen en el cribratge de segon trimestre cada any a Catalunya
Núm. de dones que realitzen el cribratge després de la setmana 14/ Total d'embarassos l'any a Catalunya				
<b>* de resultat</b>				
Resultat de risc alt	Tots	Registre de diagnòstic prenatal (DGSP)	Numerador: Núm. de dones amb resultat $\geq 1/250$ en el càlcul de risc de cribratge Denominador: Núm. de dones que han participat en el cribratge	Proporció de dones amb un resultat positiu (alt risc) en el cribratge
Núm. de dones amb resultat positiu/ Núm. de dones cribrades				
Resultat de risc baix	Tots	Registre de diagnòstic prenatal (DGSP)	Numerador: Núm. de dones amb resultat $< 1/250$ en el càlcul de risc de cribratge Denominador: Núm. de dones que han participat en el cribratge	Proporció de dones amb un resultat negatiu (baix risc) en el cribratge
Núm. de dones amb resultat negatiu/ Núm. de dones cribrades				
Proves invasives	Tots	Registre de diagnòstic prenatal (DGSP)	Numerador: Núm. de dones a les quals es realitzen proves invasives (amniocentesi, funiculocentesi o biòpsia corial) Denominador: Núm. de dones amb resultat $\geq 1/250$ en el càlcul de risc de cribratge	Proporció de proves invasives realitzades sobre el total de proves indicades
Núm. de dones que reben proves invasives/ total de dones amb resultat d'alt risc				
Sensibilitat	Tots	Registre de diagnòstic prenatal (DGSP)	Numerador: Núm. de tests positius (alt risc) en embarassos amb SD Denominador: Núm. total d'embarassos amb SD	Probabilitat que per a un embaràs amb SD s'obtingui en la prova de cribratge un resultat d'alt risc
Especificitat	Tots	Registre de diagnòstic prenatal (DGSP)	Numerador: Núm. de tests negatius (baix risc) en embarassos sans Denominador: Núm. total d'embarassos sans	Probabilitat que per a un embaràs sa s'obtingui en la prova de cribratge un resultat de baix risc
Valor predictiu positiu	Tots	Registre de diagnòstic prenatal (DGSP)	Numerador: Núm. de tests positius (alt risc) en embarassos amb SD Denominador: Núm. total de test amb resultat d'alt risc	Probabilitat de síndrome de Down si s'obté un resultat d'alt risc en el test
Valor predictiu negatiu	Tots	Registre de diagnòstic prenatal (DGSP)	Numerador: . Núm. de tests negatius (baix risc) en embarassos amb SD Denominador: Núm. total de test amb resultat de baix risc	Probabilitat d'embaràs sa si s'obté un resultat de baix risc en el test
Prevalença d'interrupcions de la gestació (IG) sobre total d'afectats per síndrome de Down	Tots	Registre d'IVE (DGRS)/Registre de naixements (DGSP) CMBDHA	Numerador: Núm. d'IG per síndrome de Down Denominador: Núm. de nascuts vius amb síndrome de Down més Núm. d'IG per síndrome de Down	Percentatge d'interrupcions de la gestació per síndrome de Down del total d'embarassos (nascuts i IG) diagnosticats amb síndrome de Down

(DGSP) = Direcció General de Salut Pública

(DGRS) = Direcció General de Recursos Sanitaris

(CMBDHA) = Conjunt Mínim Bàsic dels Hospitals de Dades adjunts Servei Centre de la Salut







