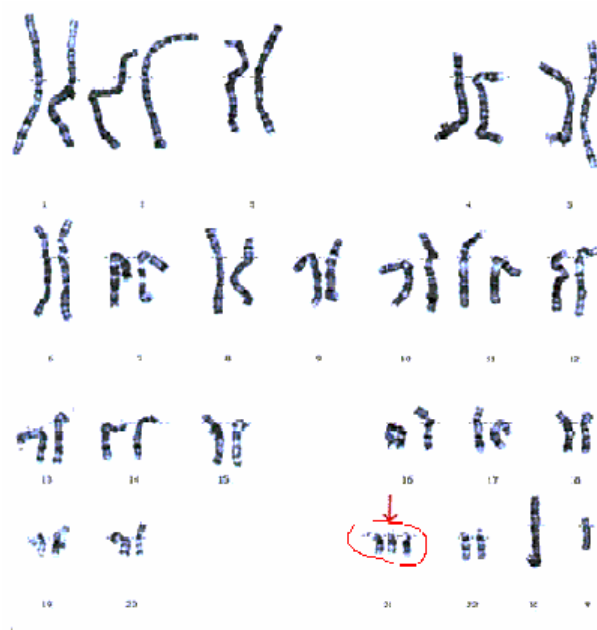


# PROGRAMA DE CRIBADO PRENATAL DE SÍNDROME DE DOWN Y OTRAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS



# PROGRAMA DE CRIBADO PRENATAL DE SÍNDROME DE DOWN Y OTRAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS (PCP)

## **Comisión de Seguimiento y Evaluación del Programa:**

Maria Angeles Aniel-Quiroga Rodriguez, Maria Rosario Fernández Fontanillo, Mercedes Fraca Padilla, Juan Mari Landa Aranzabal, Maria Asunción López Ariztegui, Antonio López-Urrutia Fernández, Pedro Morales Utrilla, Isabel Portillo Villares, Carlos Sola Sarabia, Adolfo Uribarren Zaballa

**Colaboradores:** Nerea López Mintegi, Juncal Artieda Arandia, Karmele De La Iglesia Zalbidea; M. Carmen Paz Pascual; M<sup>a</sup> Luz Peña Gonzalez; Maria Del Pilar Costillas Caño; Maria Teresa Zabalza Compains; Nuria Puig-Pey Perez, Nerea Maiz Elizaran, Sonia González Alvaredo, Margarita Urrejola Abrisketa, Begoña Calvo Terradillos, Isabel Idígoras Rubio, Alberto Sustatxa Malagon, Manuel Molina Carrillo, M<sup>a</sup> Luisa Onaindia Urquijo, Isabel Tejada Minguez, Miren Arrue Gabilondo, María Belar Ortega.

Versión 0.0

Aprobado por la Comisión  
10/04/2013



## **PRESENTACIÓN DE LA GUÍA**

La guía que a continuación se presenta ha sido elaborada por la Comisión de Seguimiento y Evaluación del Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down y otras Anomalías Cromosómicas.

El Programa, aprobado por el Departamento de Sanidad en 2008 y basado en un estudio de evaluación de tecnologías sanitarias llevado a cabo por Osteba se puso en marcha en 2009 y se extendió a todas las embarazadas que acuden a los Centros de Osakidetza en 2010.

La participación coordinada de diferentes profesionales de todos los centros Osakidetza requería un marco de referencia estandarizado que asegurara la calidad de la atención con la menor variabilidad posible. Por ello la elaboración de un Programa escrito fue uno de los principales objetivos de la Comisión en 2011.

Para su elaboración se ha realizado una revisión de la literatura, de las guías existentes y se ha consensado con los profesionales que realizan las actividades para ofrecer unas recomendaciones prácticas y asumibles por todos. A la luz de la evidencia, de la monitorización y evaluación de los indicadores del Programa, de las sugerencias de mejora que se planteen, se realizarán actualizaciones del Programa que serán ratificadas por la Comisión.

El Programa pretende ser una guía de recomendaciones y actuación para todos los profesionales implicados, incluidos planificadores, gestores, clínicos, personal técnico y administrativo, evaluadores e investigadores.

Así mismo, puede ser consultada por las personas usuarias de los servicios de salud para su conocimiento y participación en la mejora de los procesos asistenciales.

Está dividido en diferentes capítulos abarcando los diferentes procesos de atención que se llevan a cabo en el Programa de Cribado:

- ✓ Captación de la embarazada
- ✓ Análisis de marcadores bioquímicos
- ✓ Ecografía del primer trimestre, translucencia nuchal y riesgo
- ✓ Indicación de Técnicas invasivas en alto riesgo
- ✓ Análisis genético y consejo genético
- ✓ Ecografía morfológica
- ✓ Resultado Perinatal

Se han incluido los indicadores de monitorización y evaluación tanto de cada proceso como de los resultados. Estos indicadores son la herramienta fundamental utilizada por el Programa para conocer sus principales resultados (tasa de positividad, tasa de detección, variabilidad, etc) que permitirán reorientar las actuaciones y mejorar de forma continua los procesos.

## GLOSARIO DE TERMINOS

<b>AFP</b>	Alfa-fetoproteína
<b>AP</b>	Atención Primaria
<b>Beta-HCG libre</b>	Fracción libre de la subunidad beta de la gonadotropina humana
<b>BVC</b>	Biopsia Vellosoidad Corial
<b>BVC-TA</b>	Biopsia Vellosoidad Corial Transabdominal
<b>BVC-TC</b>	Biopsia Vellosoidad Corial Transcervical
<b>CS</b>	Centro de Salud
<b>DBP</b>	Diámetro biparietal
<b>DBPs</b>	Datos Básicos Paciente
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DTN</b>	Defecto Tubo Neural
<b>FUR</b>	Fecha Última Regla
<b>HAART</b>	Tratamiento Terapia Antirretroviral Altamente Activa
<b>HIV</b>	Virus Inmunodeficiencia Humana
<b>IVE</b>	Interrupción Voluntaria del Embarazo
<b>LA</b>	Líquido Amniótico
<b>LF</b>	Longitud Fémur
<b>NST</b>	Non stress test / Test no estresante
<b>OSABIDE-AP</b>	Programa informático de Osakidetza en Asistencia Primaria
<b>PA</b>	Perímetro Abdominal
<b>PAPP-A</b>	Proteína Plasmática A asociada al embarazo

<b>PC</b>	Perímetro cefálico
<b>PCP</b>	Programa Cribado Prenatal
<b>PCR</b>	Reacción en cadena de polimerasa
<b>SSDwLab</b>	Aplicativo del Programa de Cribado utilizado por Osakidetza
<b>T13</b>	Trisomía 13
<b>T18</b>	Trisomía 18
<b>T21</b>	Trisomía 21
<b>TI</b>	Técnicas Invasivas

# INDICE

1	INTRODUCCIÓN	15
2	RECOMENDACIONES CLAVE	23
3	OBJETIVOS	27
4	METODOLOGÍA	28
5	CAPTACIÓN DE LA EMBARAZADA	29
	5.1 CITA CON LA MATRONA	29
	5.2 VISITA DE LA MATRONA	30
	5.2.1 INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO	30
	5.3 CARACTERÍSTICAS DE LA INFORMACIÓN	31
	5.3.1 REGISTRO DE FACTORES DE RIESGO Y MODIFICADORES DEL CRIBADO	33
	5.3.2 SOLICITUDES	33
6	MARCADORES BIOQUÍMICOS	34
	6.1 LABORATORIOS IMPLICADOS	34
	6.2 ACTIVIDADES QUE SE LLEVAN A CABO EN LOS LABORATORIOS	35
	6.2.1. REGISTRO DE SOLICITUDES EN EL SISTEMA INFORMÁTICO DE LOS LABORATORIOS (SIL) (OMEGA)	35
	6.2.2. OBTENCIÓN DE LA MUESTRAS	36
	6.2.3. ENVÍO/RECEPCIÓN DE LAS MUESTRAS	36
	6.2.4. ANÁLISIS DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS	37
	6.2.4.1 PAPP-A	37



	6.2.4.2 BETA-HCG LIBRE	38
	6.2.4.3 ALFA-FETOPROTEÍNA (AFP)	38
	6.2.4.4 EL PROTOCOLO UTILIZADO ACTUALMENTE PARA LA REALIZACIÓN DE ESTAS PRUEBAS ES	39
	6.2.5. VALIDACIÓN DE RESULTADOS ANALÍTICOS	40
	6.2.6 ACTIVACIÓN DE LA SOLICITUD EN EL PROGRAMA SSDWLAB	40
	6.2.7. VALIDACIÓN DE LOS DATOS EN SSDWLAB	40
	6.2.8. ENVÍO DE LOS RESULTADOS DE LOS RIESGOS	40
	6.2.9. CONTROL DE CALIDAD INTERNO Y EXTERNO	41
	6.2.10. VALORACIÓN DEL AJUSTE Y ACTUALIZACIÓN DE LAS MEDIANAS	42
	6.2.11. OTROS ASPECTOS	42
7	ECOGRAFÍA DEL PRIMER TRIMESTRE	44
	7.1 DATACIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL	44
	7.2 PROCEDIMIENTO PARA LA MEDICIÓN DE LA TRASLUCENCIA NUCAL (TN)	44
	7.3 EDAD GESTACIONAL Y TN	46
	7.4 CRITERIOS PARA LA MEDICIÓN DE LA TN	46
	7.5 CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS MEDIANTE EDAD MATERNA Y TN	48
	7.6. TN AUMENTADA Y CARIOTIPO NORMAL	48
	7.7 MANEJO DE LOS EMBARAZOS CON TN AUMENTADA	50
	7.8 CRIBADO EN EMBARAZOS GEMELARES	51
	7.8.1 CIGOSIDAD Y CORIONICIDAD	51

	7.8.2 TN EN EMBARAZOS GEMELARES	52
	7.8.3 TEST COMBINADO EN EMBARAZOS GEMELARES	53
	7.8.4 FETO EVANESCENTE	54
	7.8.5 GESTACIONES DE MÁS DE DOS FETOS	54
	7.9 CRIBADO EN EMBARAZOS CON CRL>84MM.	54
	7.10 LA ECOGRAFÍA COMPLETA DEL PRIMER TRIMESTRE	54
	7.11 OTROS MARCADORES ECOGRÁFICOS EN CRIBADO	55
	7.12 REALIZACIÓN DEL INFORME DEL CRIBADO	56
	7.13 INDICACIÓN DE UNA TÉCNICA INVASIVA (T.I.)	56
	7.14 PROCEDIMIENTOS DE CONTROL DE LA MEDICIÓN DE LA TN	57
8	PROCEDIMIENTOS INVASIVOS Y DIAGNÓSTICOS DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS	58
	8.1 BIOPSIA DE VELLOSIDADES CORIALES (BVC)	58
	8.1.1 TIPOS	58
	8.1.2 PERÍODO DE REALIZACIÓN	59
	8.1.3 TÉCNICA	60
	8.1.4. CONTRAINDICACIONES	61
	8.1.5. COMPLICACIONES	61
	8.2 AMNIOCENTESIS	64
	8.2.1 TIPOS	64
	8.2.2 PERÍODOS	65
	8.2.3 TÉCNICA	65

	8.2.4. COMPLICACIONES	66
	8.3 CORDOCENTESIS	68
	8.3.1 TÉCNICA	68
	8.3.2. PERÍODO	69
	8.3.3. DIFICULTADES	69
	8.3.4 INDICACIONES	69
	8.3.5. COMPLICACIONES	70
	8.4 RIESGO DE PÉRDIDA FETAL SECUNDARIO A TÉCNICAS INVASIVA	71
	8.5 GESTACIÓN MÚLTIPLE	73
	8.5 1. BIOPSIA DE VELLOSIDAD CORIAL (BVC)	74
	8.5.2. AMNIOCENTESIS	74
	8.6 BIOPSIA VELLOSIDAD CORIAL Ó AMNIOCENTESIS?	75
	8.7 TRANSMISIÓN VERTICAL DE ENFERMEDADES VIRALES INFECCIOSAS CRÓNICAS	76
	8.7.1 HIV	77
	8.7.2 HEPATITIS B	78
	8.7.3 HEPATITIS C	79
	8.8 CONSENTIMIENTOS INFORMADOS EN TÉCNICAS INVASIVAS	79
9	ANÁLISIS Y CONSEJO GENÉTICO	80
	9. 1 FASE PREANALÍTICA	80
	9.1.1 VELLOSIDAD CORIAL	80
	9.1.2 LÍQUIDO AMNIÓTICO	80

	9.1.3 SANGRE DE CORDÓN	81
	9.2 FASE ANALÍTICA	81
	9.2.1 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO	81
	9.2.2 ESTUDIOS CROMOSÓMICOS Y/O GENÉTICOS	82
	9. 3 FASE POSTANALÍTICA	83
	9. 4. CALIDAD	84
10	ECOGRAFÍA MORFOLÓGICA	85
	10.1 INFORMACIÓN A LA EMBARAZADA	85
	10.2 CITACIÓN DE LAS GESTANTES	86
	10. 3 PROCEDIMIENTO DE REALIZACIÓN	86
	10.3.1 EDAD GESTACIONAL	86
	10.3.2 VÍA DE EXPLORACIÓN	87
	10.3.3 CONDICIONES Y CALIDAD DE LA EXPLORACIÓN	87
	10.3.4 LIMITACIONES DE LA EXPLORACIÓN	87
	10.3.5 OBJETIVOS	87
	10.3.6 PROCEDIMIENTOS	88
	10.3.7 CONSENTIMIENTO INFORMADO	88
	10.4 SISTEMÁTICA DE LA EXPLORACIÓN	89
	10.4.1 ACTITUD Y VITALIDAD FETAL	90
	10.4.2 BIOMETRÍA FETAL	91
	10.4.3 ANATOMÍA FETAL	94
	10.4.4 PLACENTA Y CORDÓN UMBILICAL	94
	10.4.5 LÍQUIDO AMNIÓTICO	94
	10.4.6 MARCADORES DE ANOMALÍAS EVOLUTIVAS	95
	10.5 ALMACENAMIENTO DE INFORMACIÓN ECOGRÁFICA	95
	10.5.1 ESTRUCTURAS ANATÓMICAS A EVALUAR	95

	10.5.2 IMÁGENES Y MEDIDAS REGISTRADAS Y ALMACENADAS	96
	10.5.3 INFORME DE RESULTADOS	96
11	PROCESO DE CIERRE DE CASOS DEL PROGRAMA	99
	11.1 REGISTRO DE DATOS PERSONALES	99
	11.1.1 DATOS DE PESO Y SEXO	99
	11.1.2 DATOS DE CARIOTIPO/FENOTIPO	99
	11.1.3 DATOS DE CONFIRMACIÓN DEL RESULTADO PERINATAL	100
	11.1.4 DATOS DEL RESULTADO DEL FIN DEL EMBARAZO	101
	11.2 PROCESO PARA CIERRE DE CASOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN	102
	11.2.1 CIERRES AUTOMÁTICOS	102
	11.2.2 CIERRES MANUALES	103
	11.2.3 PÉRDIDAS DE CASOS	103
12	MONITORIZACIÓN DEL PROGRAMA: INDICADORES	104
	12.1 COBERTURA Y ACEPTACION	104
	12.2 INDICADORES DEL PROCESO	105
	12.3 RESULTADOS	106
	12.4 DISTRIBUCION DE LOS FACTORES DE RIESGO	109
13	SISTEMAS DE INFORMACIÓN	111

14	INFORMACIÓN, ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y CONSEJO EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL	115
	14.1 INFORMACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL	115
	14.2 ASPECTOS LEGALES	116
	14.3 CONSENTIMIENTO INFORMADO	117
	14.4 INTERRUPCIÓN DE LA GESTACIÓN	117
	14.5 CONSEJO GENÉTICO Y/O REPRODUCTIVO	118
	14.6 SECUENCIA CRONOLÓGICA	119
	14.6.1 INFORMACIÓN	119
	14.6.2 INDICACIONES	121
	14.6.3 TÉCNICAS DE CRIBADO E INVASIVAS	122
	14.6.4 COMUNICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO	123
	14.6.5 TOMA DE DECISIONES POSTERIORES AL DIAGNÓSTICO	125
	BIBLIOGRAFÍA	165

# 1. INTRODUCCIÓN

## ANTECEDENTES

Las anomalías congénitas son la principal causa de muerte perinatal y discapacidad infantil. Por consecuencia, la detección de las alteraciones cromosómicas constituye la indicación más frecuente para el cribado prenatal<sup>1</sup>. El síndrome de Down (SD), es la anomalía más frecuente y la causa más común de retraso mental y muerte prematura por otras anomalías estructurales asociadas como las cardíacas. Su detección ha mejorado de manera creciente durante las últimas tres décadas debido a la mejora de las técnicas diagnósticas y al desarrollo de marcadores bioquímicos y ecográficos<sup>2</sup>.

Es importante señalar que si bien se han estudiado diferentes factores de riesgo asociados, todavía no se conocen las causas, por lo que sólo se pueden poner en marcha técnicas de cribado (prevención secundaria) ya que no es posible llevar a cabo actuaciones de prevención primaria.

Actualmente, la situación del cribado prenatal, a nivel nacional e internacional, varía de manera considerable. Existen diferentes estrategias de cribado utilizadas para la detección de esta trisomía<sup>3</sup>. Países europeos como Finlandia, Suiza, Bélgica y Francia, entre otros, cuentan con un programa de cribado nacional en el que realiza, sin excepción a todas las mujeres, el cribado combinado del primer trimestre. Estados Unidos, Canadá y Australia occidental son estados que cuentan también con un cribado nacional accesible a todas las mujeres.

La incidencia global del SD se aproxima a uno de cada 700 nacimientos (15/10.000) pero el riesgo varía con la edad de la madre<sup>4</sup>.

A partir del meta-análisis de Cuckle, Wald y Thomson publicado en 1987 pudo conocerse el riesgo específico del SD para la edad materna<sup>5</sup>. Si bien su conocimiento no permite poner en marcha medidas de reducción de este factor hasta el momento.

A continuación se presentan grupos de edad maternos y las incidencias de SD que les acompañan<sup>4</sup>:

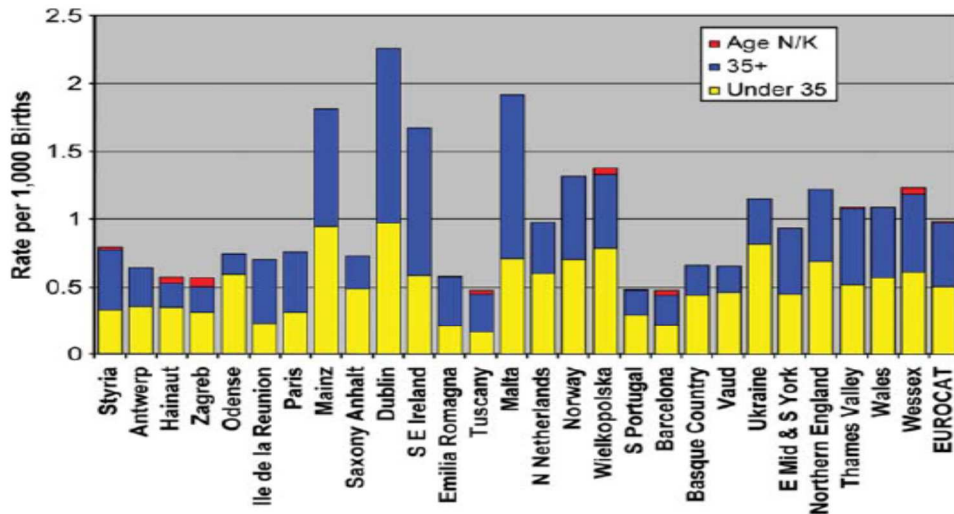
- 15-29 años: 1/1500
- 30-34 años: 1/800
- 35-39 años: 1/385
- 40-44 años: 1/106
- $\geq 45$  años: 1/30.

La prevalencia de SD en el periodo 1995-1999 en los Registros de Eurocat ha ido en aumento debido fundamentalmente al aumento de la edad de la madre (Dobson et al, 2006). En el País Vasco, según Eurocat (2010 prevalence data tables), la tasa de casos (nacidos vivos, nacidos muertos e IVEs) fue de 32,92 casos por 1.000 nacidos en el periodo 2006-2010, lo que supera a la media de registros de forma significativa (21,18). El diagnóstico prenatal ha supuesto una reducción del número de nacidos vivos y muertos y un aumento de los IVEs salvo en países donde este está prohibido (Malta, Irlanda, Polonia)<sup>6</sup>.

La vigilancia epidemiológica de los casos de anomalías ha permitido valorar que si bien ha ido aumentando la edad materna en toda Europa , y en el País Vasco en particular, también han ido introduciéndose mejores métodos diagnósticos que contrarrestan el efecto de los casos de SD nacidos.

En la revisión realizada por Eurocat<sup>6</sup>, la prevalencia aproximada de recién nacidos con SD es aproximadamente de 1 por 1.000 nacimientos, correspondiendo la mitad de los casos de mujeres de más de 35 años.





**Figure 4.** Livebirth prevalence of Down syndrome per 1000 births, EUROCAT Registries, 2004 to 2008. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

En los años 70, alrededor del 5% de las mujeres embarazadas tenían una edad igual o superior a 35 años, este grupo presentaba una incidencia de SD del 30%. Por lo que la selección sobre la base de la edad materna, con un punto de corte de 35 años para definir el grupo de alto riesgo, se asoció a una tasa de detección del 30% y una tasa de falsos positivos del 5% en detección prenatal.

Actualmente, en los países desarrollados, la mujer tiende a tener hijos a una edad más avanzada, estas mujeres forman el 20% de todas las embarazadas. Además, se detectan, entre ellas, el 50% del número total de fetos con trisomía 21<sup>1</sup>.

Desde 1990 el País Vasco (PV) forma parte de la red de vigilancia epidemiológica de Anomalías Congénitas EUROCAT, disponiendo de datos de edades de las madres y casos de anomalías (nacidos vivos, nacidos muertos e IVEs). Este registro es poblacional con recogida activa de casos en Centros Públicos y Privados, vinculándose desde 2006 al Registro de Recién Nacidos.

Hasta la puesta en marcha del cribado se ofertaba a todas las mujeres mayores de 35 años a la edad de embarazo la prueba diagnóstica de la amniocentesis para realizar un análisis del líquido amniótico, con un porcentaje de pérdidas fetales alrededor del 1%.

Los últimos datos, previos a la extensión completa del cribado en la CAV, muestran que el 79,6% de los SD acabaron en IVE, si bien los casos de mujeres de menos de 35 años y gestantes de fetos con anomalías congénitas representaron el 32,6% del total.

**Tabla 1.** Número de niños nacidos vivos con SD diferenciado por la edad materna

<b>AÑO 2006-2009 SD</b>	<b>NACIDOS VIVOS</b>	<b>IVEs</b>	<b>NÚMERO TOTAL DE CASOS</b>	<b>% DE DETECCIÓN</b>
<b>MADRE &lt;35 AÑOS</b>	29	59	88	32,6
<b>MADRE &gt;=35 AÑOS</b>	26	156	182	67,4
<b>TOTAL</b>	55	215	270	100

Fuente: Registro de Anomalías Congénitas PV

El cribado del SD ha evolucionado desde que en el año 1972 Brock y Sutcliffe observaran la presencia de niveles elevados de alfafetoproteína (AFP) en el líquido amniótico de los fetos, en 1974 Wald y Brock evidenciaron que estos niveles se manifestaban en el suero de las gestantes, en este momento empezó en cribado bioquímico de las malformaciones congénitas. Desde que estos hallazgos empezaran han sido intensas las búsquedas para definir los parámetros bioquímicos<sup>5</sup>.

Desde finales de los 80 y principios de los 90 se disponen de unos marcadores bioquímicos que, en el segundo trimestre de gestación, orientan sobre la posibilidad de que la embarazada dé a luz a un feto afecto de SD.

El interés de realizar un cribado en fases más precoces llevó a la búsqueda de marcadores útiles en el primer trimestre. Se estudia, además, la introducción de la medición del grosor de la translucencia nucal fetal (TN) en los años 1989-1990, Nicolaides fue quien divulgó ampliamente esta idea a partir de 1992<sup>5</sup>.

Posteriores evidencias hacen referencia a la importancia de una correcta medición para ayudar a optimizar el rendimiento en la detección y ayudar a

conseguir las tasas objetivo, especialmente cuando un amplio número de ecografistas participan en la medición<sup>7,8,9</sup>.

La combinación de marcadores bioquímicos,  $\beta$ -HCG (hormona gonadotropina coriónica) y PAPP-A (proteína plasmática asociada al embarazo), y marcadores ecográficos en el primer trimestre se conoce como prueba combinada del primer trimestre<sup>10,11</sup>. Estas pruebas se realizan desde la semana 11+0 hasta la semana 13+6 de gestación<sup>12</sup>; a pesar de la propuesta argumentada por Nicolaides<sup>13</sup>, en la que se podría dar una mejora en el rendimiento de cribado realizando una primera prueba bioquímica entre las semanas 9 y 10 seguida de una ecografía a las 12 semanas. Este autor estimó que este enfoque podría mejorar la tasa de detección, con una ampliación del 90% al 93-94% y manteniendo la tasa de falsos positivos en un 5%<sup>1,13</sup>.

En 2008 el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco aprobó la puesta en marcha de un cribado combinado del primer trimestre a ofrecer a todas las mujeres embarazadas, independiente de su edad. Durante el año 2009 se pilotó el Programa de Cribado Prenatal en diferentes territorios y hospitales. En 2010 cuando se extendió a toda la red de Osakidetza ofertándose a todas las embarazadas. En el caso de cribado positivo ( $\geq 1/270$ ), se indica la técnica invasiva (amniocentesis ó biopsia corial) para la confirmación diagnóstica<sup>14</sup>.

Este sigue los principios de un programa de cribado propuestos por Wilson y Junger en 1968 y enumerados a continuación<sup>15</sup> y revisado por la ponencia de Salud Pública<sup>16</sup>:

1. La condición que se busca debe ser un problema de salud importante.
2. Debe existir un tratamiento aceptado para los pacientes con la enfermedad
3. Los recursos para el diagnóstico y el tratamiento deben estar disponibles.
4. Debe existir una fase latente reconocible o un estadio preclínico.
5. Debe existir un test adecuado para el examen.
6. La prueba debe ser aceptada para la población.

7. La posibilidad de daño físico o psicológico en aquellos en que se practica el cribado debe ser menor que la posibilidad de beneficio.

8. Debe haber una política acordada de a quién tratar como pacientes.

9. El coste de la detección de casos (incluyendo el diagnóstico y tratamiento de pacientes diagnosticados) debe ser económicamente balanceado con relación al tratamiento total.

La implantación del tipo de cribado se basó en un informe de evaluación de tecnologías sanitarias realizada por Osteba<sup>17</sup>, y por el Ministerio de Sanidad<sup>18</sup> entre los diversos métodos de cribado disponibles.

Además de los parámetros analíticos y ecográficos, que son la base del cribado, otras características deben tenerse en consideración, como son la edad, el antecedente de otro embarazo con anomalía cromosómica, el grupo étnico, el tipo de embarazo (espontáneo o no), el peso de la misma, la diabetes y el hábito tabáquico, dado que estos pueden variar los resultados del cribado. Estos factores modificadores están descritos en el Programa.

El control de algunas de estas variables puede variar la tasa de falsos positivos (TFP)<sup>19</sup>. La edad, la etnia y el consumo de tabaco (teniendo en el cribado una influencia dosis dependiente) son variables importantes a tener en cuenta pues diversos estudios demuestran que cuando se excluye del cálculo de riesgo se produce un cambio en la detección de las anomalías<sup>7,20,21,22,23,24</sup>.

El cribado, puesto en marcha en 2009, a fecha de 31/12/2012 tenía registrados 53.253 cribados con una media de 33,3 años de edad materna y representando las mujeres de más de 35 años un 36,5%. Aunque los datos son provisionales, puesto que no todos los cribados cuentan con resultados post-cribado (recién nacido, aborto espontáneo ó IVE), se presentan las tasas registradas a 25/01/2013). La tasa de rechazos registrada fue < 2%.

Tasa de detección y Valores Predictivos de SD:

- TD: 88,62% ( IC 95%: 83,81 - 93,44)

- TFP: 4,16% ( IC 95%: 3,94 - 4,38)

Las tasas de detección y Valores Predictivos registrados para las principales cromosomopatías (21,18 y 13):

- TD: 87,89% ( IC 95%: 83,61 - 92,17)
- TFP: 4,1% ( IC 95%: 3,99 - 4,32)

La puesta en marcha de este cribado, que es ofertado a todas las embarazadas que acuden a los centros públicos de Osakidetza ha conllevado una reorganización de toda la atención del embarazo, implicando en ella a:

- Planificadores y organizadores: Planificación, Organización, Control y evaluación
- Matronas: captación de la embarazada, información y petición de analíticas y ecografía en los tiempos marcados
- Bioquímicos: realización de pruebas bioquímicas
- Ecografistas: Translucencia nugal, evaluación del riesgo e información
- Genetistas: Análisis de muestras y asesoramiento genético

Se ha contado con un Programa específico en web que permite integrar toda la información y analizar los datos para obtener el riesgo cuantificado que ha sido expresamente adaptado para poder inter operar con los datos de pacientes y permitir la no redundancia de información (Ssdwlab 6).

Las inversiones tanto en nuevos ecógrafos como en la contratación de personal para llevar a cabo las diferentes labores que precisa el Programa deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar el impacto del mismo.

Por otra parte se deben medir los resultados en salud, dado que su puesta en marcha lleva implícitos aspectos éticos y legales como son la interrupción del embarazo. En este sentido es necesario conocer no sólo el coste-efectividad del Programa sino el coste-calidad del mismo.

Si bien el SD es una anomalía detectable prenatalmente, la supervivencia de los recién nacidos con SD ha mejorado en las últimas décadas debido

también a la mejora en los procedimientos quirúrgicos (en el caso fundamentalmente de otras anomalías estructurales) y de seguimiento de otras patologías asociadas. Por ello, es necesario valorar de forma pormenorizada el impacto del Programa en cuanto a la calidad de vida de las personas afectadas, sus familiares y la sociedad.

## 2. RECOMENDACIONES CLAVE

### *MATRONA: CAPTACIÓN*

Se ofertara el cribado de **Primer trimestre** a las embarazadas que **no hayan superado la 13 +6 semanas de gestación** y del **Segundo trimestre** las que se encuentren entre **14 a 20 semanas** de gestación.

En la Historia Clínica constará haber realizado este proceso de información

### *PRUEBAS BIOQUÍMICAS*

Cribado de primer trimestre:

- Extracción de la muestra **entre la semana 8 y 13+6** días, considerándose las semanas 9-10 el momento más adecuado para la obtención de la muestra.
- Marcadores bioquímicos: **PAPP-A y Beta-hCG libre**
- Cribado de segundo trimestre:
- Extracción de la muestra entre las **semanas 14-20**.
- Marcadores bioquímicos: **Beta-hCG libre y AFP** (Doble test).

### *ECOGRAFÍA DEL PRIMER TRIMESTRE*

Datación de la edad gestacional:

Las embarazadas acudirán a realizarse la ecografía según la fecha calculada **a partir de la Fecha de Ultima Regla entre 11 y 13+6 semanas:**

La CRL mínimo debe ser de 45 mm y el máximo de 84 mm.

Los motivos para seleccionar las 13 semanas más 6 días como máximo son:

- Proporcionar a las mujeres con fetos afectados la **opción de interrumpir el embarazo en el primer trimestre en lugar del 2º trimestre.**
- La probabilidad de obtener una medición de **TN disminuye tras las 13 semanas**, puesto que el feto adopta una postura vertical que dificulta la obtención de una imagen satisfactoria.

A la mujer se le dan conjuntamente los informes de la ecografía y del riesgo:

- Resultado de la ecografía del primer trimestre según el modelo que sea habitual en cada centro ecográfico, integrado en la Historia Clínica.
- **Informe de riesgo**, que se obtiene automáticamente del programa SsdwLab6 en el que figurará la probabilidad que tiene el feto de nacer con un Síndrome de Down y/o la probabilidad de tener un Síndrome de Edward-Patau.

#### **TÉCNICA INVASIVA**

Si el resultado del cálculo de riesgo fuera positivo se ofrecería la realización de alguna de las siguientes técnicas invasivas dependiendo en la semana de gestación que se encuentre la mujer.

**Biopsia de vellosidades coriales (BVC):** Se realiza entre las 11+0 y 13 + 6 semanas de amenorrea. Puede realizarse por vía transcervical o transabdominal.

**Amniocentesis:** Se realiza a partir de la semana 15 de amenorrea

#### **ANÁLISIS GENÉTICO**

Vellosidad corial y amniocentesis.



Se enviará en un **contenedor estéril** con tapón de rosca en caso de líquido amniótico, y añadiendo medio de **cultivo con antibiótico en caso de vellosidad corial**, a temperatura ambiente.

El **envío** se realizará **antes de 24 horas**.

#### *FASE POSTANALÍTICA*

El informe del resultado debe identificar correctamente a la embarazada, indicando que se trata de un análisis fetal.

La **información** debe darse tanto **al clínico peticionario y/o responsable del seguimiento de la embarazada y/o pareja**.

**Se ofrecerá consejo genético** a la embarazada y/o pareja por un profesional capacitado

#### *INFORMACIÓN A LA EMBARAZADA*

Todas las embarazadas tienen derecho a recibir una **información completa** sobre la finalidad de las exploraciones ecográficas, beneficios, riesgos y posibles implicaciones.

El modelo de informe deberá incluir:

- Hoja de consentimiento informado firmada
- Información sobre las estructuras anatómicas identificadas según el protocolo establecido.
- Vistas, no vistas, anómalas o insuficientemente visto o no examinadas.
- Mediciones tomadas.
- Anomalías sospechadas.
- Explicaciones dadas.

Otras citas para nuevos estudios

- Citación para segundas opiniones

- Derivación a otros centros
- Datos identificativos del ecografista

### **3. OBJETIVOS**

#### **GENERAL**

Detectar de forma precoz fetos afectados de Síndrome de Down y otras aneuploidias para disminuir su incidencia y prevalencia

#### **ESPECÍFICOS**

- Conocer la aceptación de la población
- Disminuir las pérdidas fetales por técnicas invasivas
- Determinar la sensibilidad y especificidad del cribado
- Determinar las necesidades de mejora para mejorar la calidad del cribado y la atención de las mujeres embarazadas y su familia.

## **4. METODOLOGÍA**

Revisión bibliográfica por los miembros de la Comisión para actualizar los conocimientos y procedimientos en cribado prenatal.

Grupos de trabajo específicos para abordar cada proceso de la guía.

Consenso de los profesionales en los procedimientos y en el registro de los datos en el aplicativo y la historia clínica.

Edición de borradores para su consenso definitivo

Fuentes de información utilizadas:

- Bases electrónicas de datos clínicas
- EUROCAT
- Procedimientos del Programa Ssdwlab 6
- Indicadores del Programa

## **5. CAPTACIÓN DE LA EMBARAZADA**

La matrona de Atención Primaria (AP) es la responsable del proceso de captación e información, así como de registrar correctamente todos los datos y de derivar a la mujer para realización de las pruebas analíticas, ecográficas y consejo sanitario.

### **5.1 CITA CON LA MATRONA**

La mujer acude a la consulta de la matrona de forma espontánea ó derivada desde los diferentes profesionales que participan en su proceso asistencial (médico de familia, enfermera, ginecólogo, servicios sociales, etc...).

Con el fin de facilitar la primera visita a la embarazada, dado el contenido de ésta y la necesidad de información pormenorizada sobre el embarazo y el cribado, se requiere un tiempo de citación suficiente, para lo que el personal administrativo debe estar entrenado en los tipos de citación de su Centro.

Cada Comarca debe habilitar agendas para las consultas de matrona (por actos, por tiempos), teniendo en cuenta el promedio de visitas primeras de embarazo potencialmente asumibles (población en edad fértil de la zona e histórico de embarazos). También se considerarán las fechas preferentes del cribado con el fin de que se adecue a los tiempos mínimos y máximos de consultas y pruebas que requiere el cribado.

Ante la duda del personal administrativo para asignar una cita de embarazo y para garantizar la confidencialidad, se puede facilitar

- a) La cita telefónica con la matrona para que ella asigne la cita más adecuada.
- b) La citación vía web a través de Osarean

## 5.2 VISITA DE LA MATRONA

En la primera visita la matrona informará sobre el embarazo y las pruebas necesarias, así como los controles del mismo.

Este proceso quedará reflejado en la Historia Clínica electrónica (Osabide-AP) y en la cartilla de la embarazada.

A toda mujer se le ofertará el cribado prenatal de Síndrome de Down y otras Anomalías Cromosómicas (PCP). Se ofertará el cribado de Primer trimestre a las embarazadas que no hayan superado las 13 +6 semanas de gestación y del Segundo trimestre las de se encuentren entre 14 a 20 semanas de gestación.

### 5.2.1 INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO

La información que se ofrecerá sobre el cribado debe basarse en los principios éticos básicos, es decir debe ser suficiente, objetiva y no directiva, tanto antes del cribado como a lo largo de todo el proceso, y adecuada a su nivel de formación, para que su participación en el Programa se realice en base a una decisión informada<sup>25</sup>. Esta información se facilita de forma verbal y escrita, haciendo constar en el formulario creado a tal fin "*Informada Cribado Down*".

Ante la duda por parte de la mujer a participar en el Programa, se optará por demorar la solicitud de las pruebas de cribado hasta que ésta considere su aceptación o rechazo. En la Historia Clínica constará haber realizado este proceso de información.

Durante las primeras visitas de control del embarazo (antes de la semana 10 de gestación), incluso en la visita preconcepcional (si la hubiese) la matrona de AP informará a la mujer (y/o pareja) sobre el Programa de Cribado.

Esta información verbal se puede apoyar con un documento informativo (*Anexo I: documento informativo sobre el programa para la mujer*). Además se pueden facilitar enlaces de interés (*Anexo II*).

Criterios para facilitar la información:

- Debe ser clara, utilizando un lenguaje comprensible
- Objetiva, desde una actitud respetuosa, libre de prejuicios y paternalismos, no directiva (no sesgar la decisión), ni moralizante.
- Debe responder a las demandas de información requeridas por la mujer

Una vez la embarazada ha sido informada podrá decidir, en función de sus valores, opiniones y experiencia, participar o no en este programa para lo que dará a la matrona su consentimiento informado de forma verbal, que quedará registrado en la Historia Clínica. (Anexo III – Registro información y consentimiento en la Historia Clínica).

### **5.3 CARACTERÍSTICAS DE LA INFORMACIÓN**

La información y el consentimiento no se pueden considerar como cuestiones puntuales, sino como parte de un proceso que promueve los valores fundamentales en las relaciones clínicas, que son:

- a) La comunicación entre personas
- b) El trato no discriminatorio
- c) El respeto por el derecho a decidir según las propias creencias y valores.

El modelo de relación clínica predominante a lo largo de la historia ha sido el paternalismo, que consiste en decidir por y sobre el otro, sin tomar la consideración del otro. En general, implica la limitación intencionada de la autonomía o la libertad de decisión y acción de una persona, con la finalidad de evitarle un daño.

El profesional asistencial, superior en conocimientos técnicos, experiencia y pericia ha sido requerido para favorecer los intereses de la mujer tal y como son entendidos por el profesional.

La Ley 41/2002 de 14 de noviembre regula derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Según esta Ley los pacientes tienen derecho a conocer, con motivo de cualquier actuación en el ámbito de su salud, toda la información disponible<sup>26</sup>.

La autonomía del paciente da lugar a una relación más horizontal, donde el derecho al consentimiento informado constituye el símbolo del paso del absolutismo clásico a la teoría liberal del ejercicio de las profesiones sanitarias. Éste se basa en la definición de unos derechos, que no son otros que los derechos humanos. Hoy día, la información es el presupuesto ineludible del ejercicio de autonomía del paciente para emitir el consentimiento y éste a su vez legitimar las pruebas e intervenciones en la propia paciente.

La situación actual jurídica del consentimiento informado es tal que aún siendo correcta la actuación del sanitario, podría ser constitutiva de daño antijurídico por infracción de la *lex artis*, por no haber sido ofrecida la información correctamente.

A raíz de los avances en el campo de la medicina, en diagnósticos y nuevas técnicas, se hace necesario el consentimiento informado que hay que diferenciar del "asentimiento presionado" mediante el cual se facilita el mínimo de información para conseguir el consentimiento.

El factor tiempo cobra su importancia en el proceso de información. Ésta se ha de facilitar en un ambiente adecuado preservando la intimidad y abarcando los contenidos necesarios, comprobando su comprensión, para que tome la decisión.

Hay que tener en cuenta que la mujer es atendida por múltiples profesionales que le facilitan información. Por lo que hay que estandarizar al máximo los mínimos a transmitir para optimizar medios y resultados.



### 5.3.1 REGISTRO DE FACTORES DE RIESGO Y MODIFICADORES DEL CRIBADO

Una vez informada la embarazada y si ésta ha dado su consentimiento para realizar el cribado, la matrona registrará los parámetros que actúan como modificadores del riesgo fetal:

- Fecha de última regla (FUR). Esta fecha además es el identificador del cribado
- Datos Básicos de Primaria (DBP) Informada Cribado Down (InCrDo)
- Gestaciones previas con Defecto Tubo Neural ó trisomías 13, 18 ó 21.
- Peso materno en gramos.
- Tabaquismo: número cigarrillos
- Origen étnico
- Diabetes
- Otros como tipo de embarazo

En caso de no aceptar el cribado, sólo se registra la FUR.

*(Anexo IV: Registro en Osabide AP factores de riesgo y otras variables modificadoras)*

### 5.3.2 SOLICITUDES

La matrona según la FUR realizará las peticiones correspondientes a través de Osabide-AP de Analítica y Ecografía del Primer Trimestre *(Anexo V: Solicitudes de analítica y ecografía Primer Trimestre a través de Osabide-AP)*.

Después de este proceso la matrona citará a la embarazada según el calendario estipulado para el seguimiento de su embarazo.

## **6. MARCADORES BIOQUÍMICOS**

Los marcadores bioquímicos son sustancias que se encuentran normalmente en el suero de la mujer embarazada, pero cuyos niveles se modifican en presencia de algunas anomalías fetales (S. Down, trisomía 18, trisomía 13, defectos del tubo neural) y patologías obstétricas. Los niveles séricos dependen también de algunas características propias de la mujer embarazada (peso, raza, consumo de tabaco, diabetes, anomalías previas) y del embarazo estudiado (edad gestacional en el momento del cribado, tipo de embarazo).

### **6.1 LABORATORIOS IMPLICADOS**

Los circuitos de muestras del programa son los mismos utilizados en la rutina asistencial normal de los laboratorios para evitar volantes, circuitos y transportes especiales así como permitir que las muestras de cribado se utilicen también para las determinaciones del control del embarazo, minimizando así las visitas, desplazamientos, extracciones y molestias para la embarazada, simplificando al máximo el proceso.

Para garantizar un mínimo de 2000 cribados al año se han establecido 5 laboratorios de referencia que son los que realizan las determinaciones del primer trimestre. Estos son los laboratorios de los hospitales: Hospital de Araba (Txagorritxu), Hospital Universitario Donostia, Hospital de Galdakao (Galdakao-Usansolo), Hospital Universitario de Basurto y Hospital Universitario de Cruces.

Las determinaciones de AFP correspondientes al segundo trimestre, por su bajo volumen, se realizan únicamente en los hospitales HUD y HUC.

Los demás laboratorios que no realizan las determinaciones pero que actúan de intermediarios entre la atención primaria y su correspondiente laboratorio de referencia son: Alto Deba, Bidasoa, Zumárraga, Mendaro y San Eloy. Estos laboratorios reciben las muestras de la AP, realizan las determinaciones que no son del cribado y envían muestras y datos a su laboratorio de referencia que es el que gestiona el cribado.

## **6.2 ACTIVIDADES QUE SE LLEVAN A CABO EN LOS LABORATORIOS**

### 6.2.1. REGISTRO DE SOLICITUDES EN EL SISTEMA INFORMÁTICO DE LOS LABORATORIOS (SIL) (OMEGA)

Las solicitudes pueden venir por las siguientes vías:

- Desde AP mediante petición electrónica realizada por la matrona o ginecólogo de ambulatorio en Osabide AP.
- Desde AE (atención especializada) extrahospitalaria mediante petición electrónica realizada por la matrona o ginecólogo de ambulatorio en Osabide Global o PCH.
- Desde un laboratorio intermedio por conexión electrónica entre los sistemas de información del laboratorio (Omega-Omega)
- Entrada manual: es muy esporádica y en este caso los datos se introducen manualmente en el SIL. (sistema informático del laboratorio).

La petición debe incluir en todos los casos los siguientes datos

- Relativos a la gestante (introducidos por la matrona; apartado 5.3.1)
- Relativos a la gestación

Fecha de la última regla (FUR)

- Relativos al profesional solicitante
- Identificación
- Relativos al lugar y fecha de extracción de la muestra
- Relativos a las pruebas solicitadas

Cribado de 1º trimestre

Cribado de 2º trimestre

Rechazo del programa en su caso

Otras pruebas de control del embarazo que se desee solicitar en la misma extracción.

### 6.2.2. OBTENCIÓN DE LA MUESTRAS

Las peticiones de analítica son gestionadas desde Atención Primaria (AP) por la matrona y la extracción de la muestra se realiza en los Centros de Salud (CS). En los casos de embarazos cuyo seguimiento se realiza en el hospital, la petición la realiza el ginecólogo responsable, obteniéndose la muestra en el propio hospital o en el CS que le corresponda.

Los contenedores, etiquetados y condiciones preanalíticas son especificados por cada uno de los laboratorios de referencia.

### 6.2.3. ENVÍO/RECEPCIÓN DE LAS MUESTRAS

Las muestras se envían desde su lugar de origen al laboratorio del Hospital de referencia correspondiente al CS por los canales de comunicación y mensajerías habituales de pruebas de laboratorio.

Los laboratorios intermedios centrifugan las muestras, preparan la alícuota si es preciso y proceden a su envío al área de pre-analítica del laboratorio de cribado que le corresponde.

Los laboratorios intermedios realizan además otras determinaciones que no sean de cribado y que estén en la misma solicitud.

El laboratorio de cribado recibe la muestra desde el área de pre-analítica para proceder a su análisis.

Los cribados rechazados por la embarazada, aunque no tienen solicitud de marcadores bioquímicos, también se registrarán en el programa del laboratorio con la indicación de cribado rechazado y la FUR para identificar el embarazo para el cual se ha producido el rechazo. Esto permite posteriores análisis de los rechazos y su seguimiento perinatal.

### 6.2.4. ANÁLISIS DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS

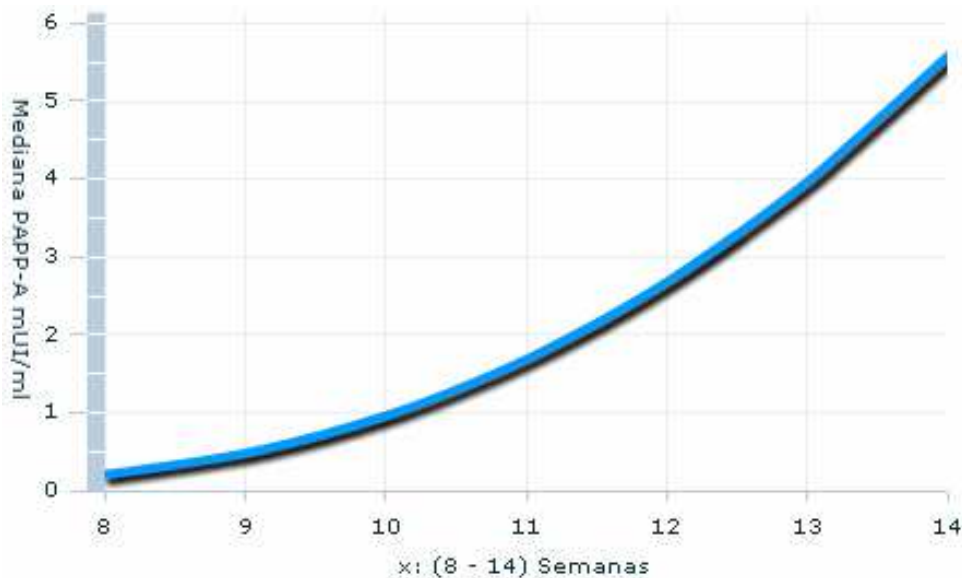
#### 6.2.4.1 PAPP-A

La PAPP-A (proteína plasmática A asociada al embarazo) es una glicoproteína segregada principalmente por el tejido trofoblástico placentario, aunque no es exclusiva de éste.

Los niveles séricos de PAPP-A aumentan a lo largo del embarazo. Niveles bajos, se asocian a mayor riesgo de SD y otras aneuploidías, como la trisomía 18 (S. de Edward) y la trisomía 13 (S. de Patau). La diferencia entre los niveles de PAPP-A entre embarazos normales y embarazos con alteraciones cromosómicas disminuye según avanza la edad gestacional, siendo esta diferencia no significativa a partir de la semana 14. Por este motivo su utilidad como marcador se limita al primer trimestre del embarazo.

Actualmente se considera que la PAPP-A es el marcador bioquímico más sensible del primer trimestre<sup>27,28</sup>.

Fig.1 Evolución de las medianas de PAPP-A en el primer trimestre del embarazo

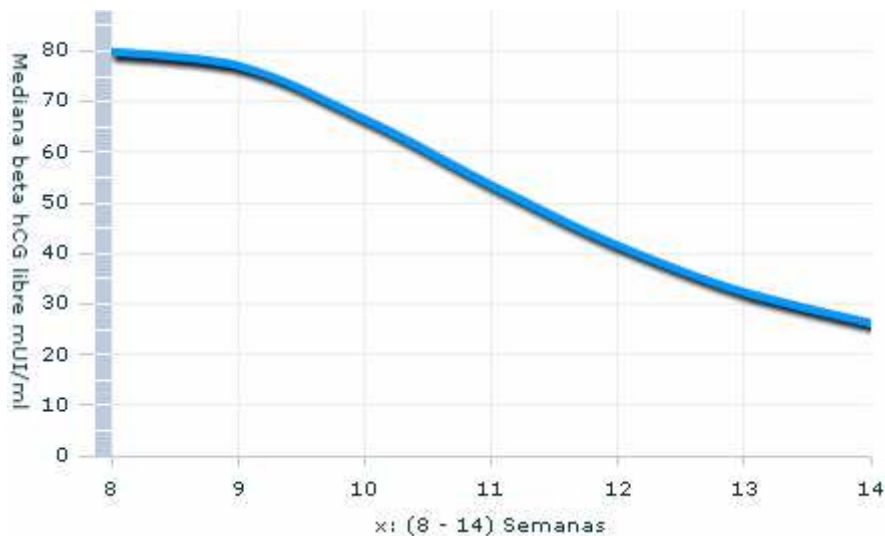


#### 6.2.4.2 BETA-HCG LIBRE

Es una glicoproteína segregada por las células trofoblásticas y la placenta. La molécula está compuesta de dos subunidades, alfa y beta, pudiendo encontrarse en suero la forma completa con las dos subunidades, o subunidades alfa y beta libres. La fracción beta libre se ha demostrado que es la que tiene mayor capacidad de detección de aneuploidías<sup>29</sup>. Niveles

de hCG son detectables en suero materno a partir de los 8 días de la concepción, y aumentan progresivamente hasta la semana 8-10 para posteriormente disminuir. Niveles elevados de hCG se asocian a mayor riesgo de SD. Niveles disminuidos se asocian a trisomía 18 y 13<sup>30,31,32</sup>.

Fig.2 Evolución de las medianas de beta-hCG libre en el primer trimestre del embarazo



#### 6.2.4.3 ALFA-FETOPROTEÍNA (AFP)

Fue el primer marcador bioquímico que se utilizó en el cribado bioquímico de anomalías cromosómicas y defectos del tubo neural.

Es una glicoproteína de origen fetal, se origina en el hígado del feto y pasa a la circulación materna. Los niveles de AFP se encuentran elevados, tanto en líquido amniótico como en suero materno en embarazos cuyos fetos presentan defectos del tubo neural. Niveles bajos en suero materno en el segundo trimestre del embarazo se asocian a SD.

#### 6.2.4.4 EL PROTOCOLO UTILIZADO ACTUALMENTE PARA LA REALIZACIÓN DE ESTAS PRUEBAS ES:

Cribado de primer trimestre:

- Extracción de la muestra entre la semana 8 y 13+6 días, considerándose las semanas 9-10 el momento más adecuado para la obtención de la muestra.

- Marcadores bioquímicos: PAPP-A y Beta-hCG libre
- Cribado de segundo trimestre:
- Extracción de la muestra entre las semanas 14-20.
- Marcadores bioquímicos: Beta-hCG libre y AFP (Doble test). La elección del cribado del segundo trimestre sólo se realiza en el laboratorio del Hospital de Donostia y en el laboratorio de Cruces que analiza también las muestras que para esta prueba tienen los hospitales de Galdakao, el Hospital Universitario de Basurto y Txagorritxu<sup>33</sup>.

La muestra utilizada para el análisis de todas las pruebas es suero. Una vez realizado el análisis las muestras se conservan durante una semana a 2-8°C.

El método analítico empleado es un inmunoensayo de quimioluminiscencia, expresándose los resultados en unidades de concentración. Los cinco laboratorios de cribado utilizan la misma metodología y equipamientos para la determinación de los marcadores bioquímicos.

Las concentraciones de los marcadores bioquímicos deben ser ajustadas según los factores de corrección que influyen en sus niveles séricos. Para ello se aplican factores de corrección según peso<sup>34</sup>, raza<sup>35</sup>, consumo de tabaco<sup>23,36,37</sup>, diabetes<sup>38,39,40</sup>, anomalías previas<sup>41</sup> y tipo de embarazo<sup>42,43,44</sup>. Estas correcciones, así como su transformación en MoMs (múltiplos de la mediana para la edad gestacional) se realizan en el programa de cálculo de riesgo (SsdwLab)<sup>45,46,47,48,49,50</sup>.

#### 6.2.5. VALIDACIÓN DE RESULTADOS ANALÍTICOS

Cuando se han obtenidos los resultados, éstos son validados en el programa del laboratorio, junto con todos los datos de la solicitud, por parte del facultativo responsable.

#### 6.2.6 ACTIVACIÓN DE LA SOLICITUD EN EL PROGRAMA SSDWLAB

Una vez validada la petición completa, ésta pasa automáticamente vía electrónica al programa SsdwLab, De esta forma se produce el alta en el programa de la paciente (si no está previamente incluida), del embarazo y

el cribado correspondiente. El programa aplica a los datos de los marcadores bioquímicos los factores de corrección dependientes de peso, etnia, consumo de tabaco, diabetes, anomalías cromosómicas previas y tipo de embarazo y transforma las unidades de concentración en múltiplos de la mediana para la edad gestacional (MoMs).

#### 6.2.7. VALIDACIÓN DE LOS DATOS EN SSDWLAB

Comprobados todos los datos, el facultativo del laboratorio valida de nuevo los marcadores bioquímicos en el programa SsdwLab. Esta validación se realiza con unas medianas provisionales basadas en la FUR y permite detectar posibles errores o incongruencias. Una vez validados los cribados quedan a disposición del ecografista para añadir los datos relativos a la ecografía y calcular el riesgo. En caso de observar algún posible error en la fecha del cribado o en algún otro dato relativo al mismo, el laboratorio contacta con el centro que ha realizado la petición (con las matronas generalmente) para indicar la necesidad de repetir el cribado o intentar corregir otros errores de la petición.

#### 6.2.8. ENVÍO DE LOS RESULTADOS DE LOS RIESGOS

Después de la visita al ecografista, los resultados del riesgo, una vez obtenidos, pasan electrónicamente del programa SSDwlab al programa del laboratorio y desde ahí se envían electrónicamente al profesional que ha realizado la petición por medio de la conexión al sistema informático correspondiente (OsabideAP, Osabide global, PCH y Omega).

#### 6.2.9. CONTROL DE CALIDAD INTERNO Y EXTERNO

Los laboratorios implicados incluyen en su práctica habitual estrategias de control de calidad interno. Para esto se utilizan materiales de control suministrados junto con los reactivos por el proveedor. Esto permite conocer en todo momento las características de precisión relativas a las tres pruebas utilizadas.

Así mismo, se realiza periódicamente una valoración conjunta de los datos de Control de Calidad de los cinco laboratorios participantes, para estudiar posibles discrepancias sistemáticas entre ellos y confirmar la uniformidad de los resultados.



Los laboratorios participan también en un programa Internacional de Control de Calidad Externo (UKNEQAS)<sup>51</sup>, analizando, por parte de todos ellos, los datos obtenidos mensualmente y el informe anual final para cada una de las pruebas. Dicho informe incluye estudio del sesgo del resultado e imprecisión tanto sobre los valores en concentración, como sobre los valores expresados en MoMs. El programa incluye también una valoración del riesgo obtenido para cada muestra de control.

Otras estrategias de control de la calidad son las derivadas del estudio de los datos de medianas en el programa SSDwlab, tanto a nivel global, como de cada uno de los laboratorios y la posibilidad de ver las gráficas CUSUM de las medianas de cada uno de los parámetros.

Indirectamente, la tasa de falsos positivos puede ser un indicador de la calidad de las determinaciones analíticas.

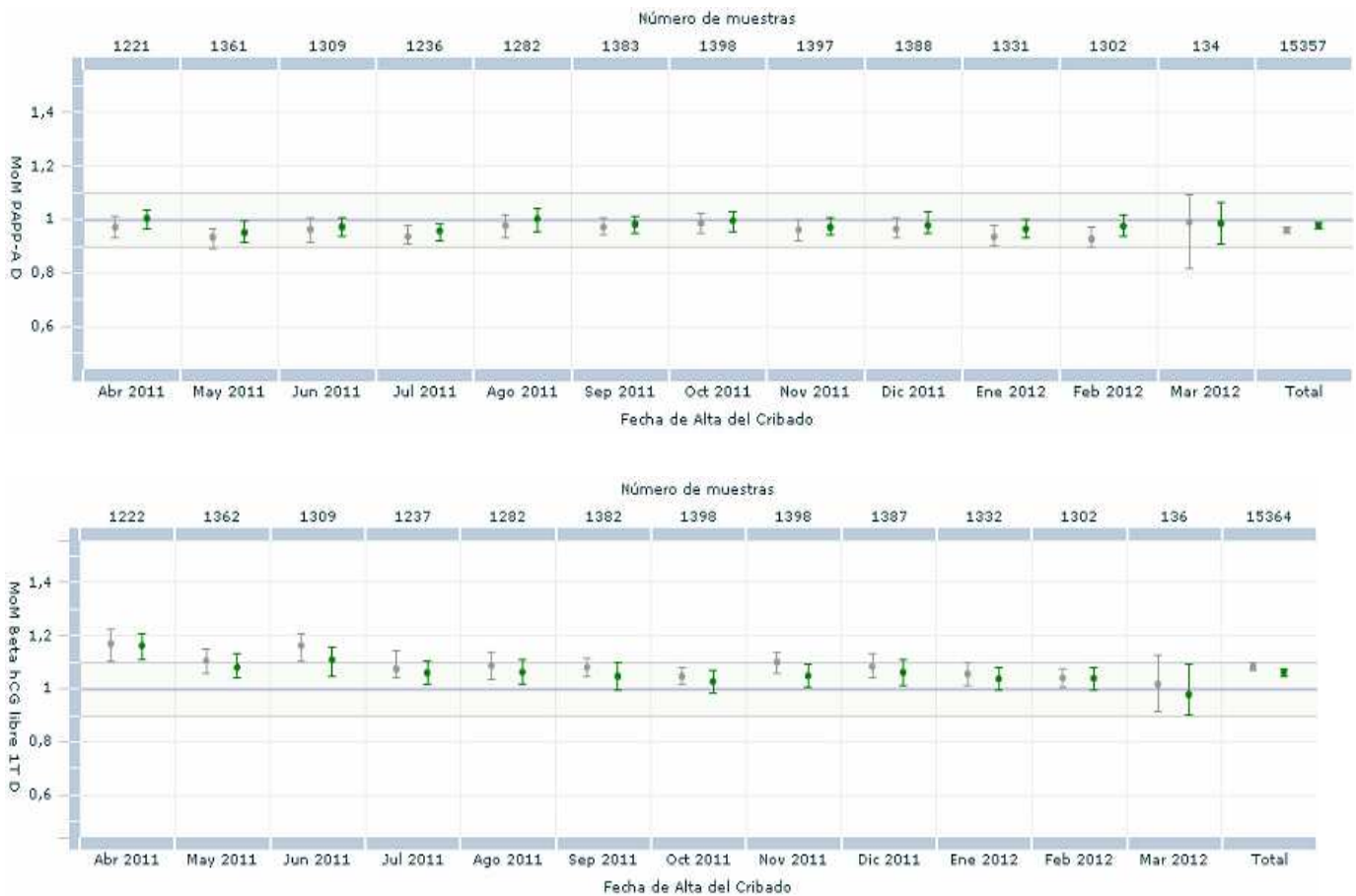


Fig. 3 Evolución de los MoMs de PAPP-A y beta-hCG libre

#### 6.2.10. VALORACIÓN DEL AJUSTE Y ACTUALIZACIÓN DE LAS MEDIANAS

Si se observa alguna desviación en la evolución de los MoMs de los marcadores bioquímicos en el conjunto de centros, el laboratorio procede a realizar un nuevo ajuste y actualización de dichas medianas.

Si la desviación se produce en un único laboratorio, éste analizará todos los factores implicados (reactivos, controles, lotes, calibradores, equipo, procedimientos, preanalítica, etc.) corrigiendo lo necesario para que su mediana se alinee con la global.

#### 6.2.11. OTROS ASPECTOS

Un aspecto muy relevante de la participación de los laboratorios en este programa es su papel como nexo de unión entre los distintos agentes del mismo. Esta característica viene dada por el hecho de que los facultativos responsables de los procesos de bioquímica abren la ficha de la gestante, validan los datos iniciales, contactan con las matronas u otros laboratorios para resolver posibles dudas y completar información, así mismo se contacta con los ecografistas para resolver situaciones no previstas o resolver dudas, etc.

## **7. ECOGRAFÍA DEL PRIMER TRIMESTRE**

La ecografía del Primer Trimestre se realiza en Centros TN acreditados en la red de Osakidetza por ecografistas expertos con nivel III de la SESEGO y con curso realizado de actualización en la Fetal Medicine Foundation ([www.fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com)). Así mismo los ecógrafos dedicados a la ecografía fetal tienen que adecuarse a los requisitos de esta prueba.

### **7.1 DATACIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL**

Las embarazadas acudirán a la realizarse la ecografía según la fecha calculada a partir de la Fecha de Última Regla entre 11 y 13+6 semanas:

- Las 11 semanas se corresponden con una Longitud Cráneo-Caudal (CRL) de 45 mm.
- Las 13 semanas más 6 días se corresponden con una CRL de 84 mm.
- En los casos en los que haya dudas razonables sobre la fecha de la concepción, antes de la petición de la Ecografía del Primer Trimestre se pide previamente una ecografía de datación en el centro de salud.

### **7.2 PROCEDIMIENTO PARA LA MEDICIÓN DE LA TRASLUCENCIA NUCAL (TN)**

En 1992 Nicolaidis y cols. observaron que los fetos con cromosomopatías presentaban un acumulo de líquido subcutáneo detrás de la nuca en el primer trimestre, e introdujeron el término de translucencia nucal (TN)<sup>52</sup>. Este término se utiliza independientemente de si se observan septos o no, o de si se localiza únicamente detrás de la nuca o envuelve a todo el feto<sup>53</sup>.

Estudios posteriores confirmaron este hallazgo y determinaron que utilizando un punto de corte del 95 percentil (5% de falsos positivos) la tasa de detección para trisomía 21 era de un 75%<sup>54</sup>.

También se observó que la TN aumentada puede asociarse a otras cromosomopatías, como trisomía 18, 13 o síndrome de Turner<sup>55</sup>,

malformaciones fetales, especialmente cardiopatías, y síndromes genéticos<sup>56,57</sup>.

En los fetos normales el grosor de la TN (mediana, percentil 1, 5 y 95) aumenta con la edad gestacional, por lo que no existe un único punto de corte para considerar como patológica una medida de TN.

Sin embargo el percentil 99 es siempre aproximadamente de 3,5 mm y no cambia con la edad gestacional. La mejor manera de explicar esto sugiere que la TN fetal sigue una mezcla de dos distribuciones: una que es dependiente del CRL y otra que es independiente, lo que se conoce como **modelo mixto**.

En el **modelo mixto** la proporción de fetos que sigue la distribución en la que la **TN aumenta con el CRL**<sup>58</sup> es el siguiente

Fetos euploides.....	95%
Fetos con SD.....	5%
Fetos con S. de Edward .....	30%
Fetos con S. de Patau.....	15%
Fetos con S. de Turner.....	20%

En el grupo de fetos con **TN independiente** de la CRL la media de la TN es:

Fetos euploides.....	2 mm.
Fetos con SD.....	3,4 mm.
Fetos con S. de Edwards.....	5,5 mm.
Fetos con S. de Patau.....	4 mm.
Fetos con s. de Turner.....	7,8 mm.

### 7.3 EDAD GESTACIONAL Y TN

La edad gestacional óptima para medir la TN es entre las 11 semanas y las 13 semanas más 6 días. La CRL mínimo debe ser de 45 mm y el máximo de 84 mm.

Hay tres motivos para seleccionar 11 semanas como la edad mínima:

- Muchas anomalías se pueden detectar en esta ecografía a partir de las 11 semanas de gestación.
- El cribado debe disponer posteriormente, de pruebas diagnósticas, y la biopsia corial antes de estas semanas no debe realizarse, ya que se asocia con anomalías de las extremidades.
- Es más fácil realizar la medida.

Los motivos para seleccionar las 13 semanas más 6 días como máximo son:

- La incidencia de la TN aumentada en los fetos **aneuploides** disminuye a partir de las 13 semanas.
- Proporcionar a las mujeres con fetos afectados la opción de interrumpir el embarazo en el primer trimestre en lugar del 2º trimestre.
- La probabilidad de obtener una medición de TN disminuye tras las 13 semanas, puesto que el feto adopta una postura vertical que dificulta la obtención de una imagen satisfactoria.

### 7.4 CRITERIOS PARA LA MEDICIÓN DE LA TN

La Fetal Medicine Foundation ha establecido los criterios para la medición de la TN<sup>59</sup>:

1. La **longitud cráneo caudal (CRL)** debe estar entre 45 y 84 mm, ambos inclusive.
2. **Magnificación:** La cabeza y el tórax fetal deben ocupar toda la pantalla.
3. **Posición neutra:** El feto debe estar en una posición neutra con la cabeza en línea con la columna y evitando tanto la posición de hiperflexión (asegurar que hay líquido amniótico entre el mentón y el tórax fetal), donde la medida está falsamente disminuida, como de hiperextensión, donde la medida estaría falsamente aumentada.

4. **Corte sagital medio:** Éste se define por la presencia de la ecogénica punta de la nariz y la forma rectangular del paladar anteriormente, el diencéfalo hipoeoico en el centro, y la membrana nuczal posteriormente. Pequeños desvíos de la línea media exacta darían lugar a la no visualización de la punta de la nariz y la visualización del arco zigomático.
5. Se debe distinguir entre la piel fetal y el amnios.
6. **Máxima sonolucencia:** Se debe medir la parte más ancha de la translucencia nuczal.
7. **Colocación de calipers:** Se utiliza el caliper en forma de cruz. La línea horizontal del caliper debe situarse en la línea que define el grosor de la translucencia nuczal, de tal forma que la cruz del caliper sea difícil de identificar. Cuando se usan armónicos tisulares los calipers deben situarse en el espesor de la línea y no en el borde puesto que esta tecnología puede engrosar las líneas.
8. **Reducción de la ganancia:** La ganancia debe reducirse para evitar colocar el caliper en un extremo borroso de la línea que infraestima la TN.
9. Durante la ultrasonografía **se tomará más de una medida.** Para el cálculo del riesgo utilizaremos la mayor de ellas, siempre que cumpla los criterios descritos.
10. Vía **transabdominal o transvaginal.** La TN puede medirse indistintamente por vía transabdominal o transvaginal, y los resultados son similares.
11. **Cordón umbilical.** En un 5% de los casos el cordón umbilical está alrededor del cuello. En estos casos se toma la medida por encima y por debajo del cordón y se calcula el promedio.

La **medición correcta de la TN** es de gran importancia para evitar errores sistemáticos que den lugar a desviaciones de la mediana de TN. Una mala técnica en la medición de la TN da lugar a desviaciones tanto en la mediana como en la dispersión de las medidas de un operador, reduciendo así la tasa de detección y aumentando la tasa de falsos positivos de dicho operador<sup>60</sup>.

Tanto la medición de la TN, como CRL, las características del embarazo (espontáneo/Técnicas de Reproducción Asistida), gemelaridad deberán **registrarse en el aplicativo SsdwLab6**, para poder realizar un adecuado

cálculo de riesgo. (Anexo VII: Registro de CRL, TN y Riesgo en el aplicativo).

## **7.5 CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS MEDIANTE EDAD MATERNA Y TN**

La combinación de la edad materna y la medición de la TN permite calcular un riesgo individual por embarazada, de forma que, si la TN está aumentada el riesgo individual para esa edad materna aumentará, incrementando el riesgo de aneuploidía del feto y si la TN es pequeña el riesgo ajustado será más bajo que el riesgo por edad materna.

Además la combinación de la edad materna con la medición de la TN permite mejorar la tasa de detección, de manera que para una tasa de falsos positivos de un 5% la tasa de detección de las trisomías 21, 18 y 13 será de 80%, 70% y 60% respectivamente<sup>57</sup>.

## **7.6. TN AUMENTADA Y CARIOTIPO NORMAL**

El aumento de la TN se asocia también con muerte fetal y un amplio espectro de malformaciones fetales y síndromes genéticos (Tabla 2). Sin embargo, en la mayoría de los casos la translucencia nucal aumentada se resuelve, dando lugar al nacimiento de recién nacidos sanos.

**Tabla 2.** Relación de la translucencia nucal con la prevalencia de anomalías cromosómicas, muerte fetal y anomalías mayores<sup>56</sup>.

TRANSLUCENCIA NUCAL	ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS	MUERTE FETAL	ANOMALÍAS MAYORES	RN SANO
---------------------	------------------------	--------------	-------------------	---------

Normal (< 95 percentil)	0,2%	1,3%	1,6%	97%
Percentil 95 <3,4 mm	3,7%	1,3%	2,5%	93%
3,5-4,4 mm	21,1%	2,7%	10,0%	70%
4,5-5,4 mm	33,3%	3,4%	18,5%	50%
5,5-6,4 mm	50,5%	10,1%	24,2%	30%
≥6,5 mm	64,5%	19,0%	46,2%	15%

El riesgo de muerte fetal aumenta desde un 1% en fetos con TN normal hasta un 20% en fetos con TN mayor o igual a 6,5 mm<sup>61,62</sup>. La mayoría de los fetos que mueren lo hacen antes de la semana 20, desarrollando previamente un hidrops severo.

De forma similar, las anomalías asociadas aumentan con el grosor de la TN, siendo de un 1,6% en fetos con TN normal y hasta un 45% en aquellos con una TN igual o mayor a 6,5 mm<sup>60,61</sup>

También el riesgo de cardiopatías congénitas aumenta exponencialmente con el grosor de la TN, siendo menor de un 1% cuando la TN está por debajo del 95 percentil, y hasta un 12% cuando la TN está por encima de 5,5 mm (Tabla 2)<sup>63</sup>. Por este motivo en fetos con una TN aumentada entre las 11<sup>+0</sup> y 13<sup>+6</sup> semanas se recomienda realizar un estudio ecocardiográfico en el segundo trimestre (dentro de la ecografía morfológica).

**Tabla 3.** Relación entre el grosor de la TN y la prevalencia de cardiopatías congénitas<sup>64</sup>.



Grosor de la translucencia nucal	Prevalencia de cardiopatías congénitas
< mediana	0,5%
Entre mediana y el percentil 95	1%
Entre 95 percentil < 3,4 mm	2%
3,5 - 4,4 mm	3,5%
4,5 - 5,4 mm	6,5%
≥5,5 mm	12,5%

El hecho de que el número de anomalías asociadas a la TN aumentada sea tan heterogéneo hace pensar que el mecanismo que da lugar al acumulo de líquido en la nuca fetal no sea único, sino multifactorial. Los posibles mecanismos incluyen el fallo cardiaco, la congestión venosa de la cabeza y cuello, alteración de la composición de la matriz extracelular, fallo en el drenaje linfático, anemia fetal, hipoproteinemia fetal, e infecciones congénitas.

### **7.7 MANEJO DE LOS EMBARAZOS CON TN AUMENTADA**

En fetos con TN entre 95 percentil y 3,4 mm:

- Se realizará test combinado del primer trimestre y prueba invasiva para conocer el cariotipo fetal si el test combinado da una probabilidad mayor de 1/270.
- Ultrasonografía morfológica detallada a las 11-13 semanas y otra vez a las 21 semanas.
- Si el estudio morfológico es normal y el pliegue nucal es normal a las 21 semanas, se debería tranquilizar a la madre/pareja e informar de que lo más probable es que su bebé nazca sano. En este caso la probabilidad de que su bebé tenga problemas no es más alta que en fetos sin TN aumentada.

En fetos con **TN por encima de 3,5 mm**:

- Estudio del cariotipo en todos los casos. El riesgo de anomalía cromosómica suele ser alto y se debe ofrecer a los padres la opción de realizar una técnica invasiva para el estudio del cariotipo fetal independientemente del riesgo deducido por el test combinado.
- Estudio genético. En padres con antecedentes familiares de síndromes genéticos que se pueden diagnosticar mediante estudio de ADN se puede ofrecer este estudio tras realizar prueba invasiva.
- Ecografía morfológica detallada junto con ecocardiografía fetal especializada en las semanas 16-18 y 20-22.
- En los casos en que el edema nucal persista se puede realizar un estudio de infecciones fetales (toxoplasma, citomegalovirus y parvovirus B19).

Si el estudio morfológico es normal y el pliegue nucal es normal a las 21 semanas se debería tranquilizar a la mujer/pareja e informar de que lo más probable es que su bebé nazca sano. En este caso, la probabilidad de que su bebé tenga problemas serios y retraso del neuro-desarrollo es similar a la de la población general.

## **7.8 CRIBADO EN EMBARAZOS GEMELARES**

### **7.8.1 CIGOSIDAD Y CORIONICIDAD**

En embarazos gemelares es la cigosidad, más que la corionicidad, la que determina el riesgo de cromosomopatía y si los dos fetos son concordantes o no para una aneuploidía.

En gemelos monocigóticos, el riesgo de que alguno de los dos fetos esté afectado por una cromosomopatía es el mismo que en embarazos únicos, y en la gran mayoría de los casos ambos fetos estarían afectados.

En gemelos bicigóticos el riesgo por edad materna para cada uno de los fetos es igual que en embarazos únicos, por tanto el riesgo de que al menos alguno de los dos fetos presente una anomalía cromosómica es el doble que en embarazos únicos.

A las 11-13 semanas se puede determinar la corionicidad, pero no la cigosidad del embarazo. Los embarazos monocoriales son siempre

monocigóticos, y son tratados como tal. Los embarazos bicoriales son tratados como bicigóticos, asumiendo que uno de cada siete son gemelos monocigóticos.

### 7.8.2 TN EN EMBARAZOS GEMELARES

En embarazos gemelares la medición de la TN proporciona un método efectivo de cribado de cromosomopatías<sup>65,66</sup>

En gemelos bicoriales:

Se debe calcular un riesgo individual para cada feto. La TN sigue una distribución similar a embarazos únicos y la combinación de la TN con edad materna tiene una tasa de detección (75-80%) y una tasa de falsos positivos (5% por feto o 10% por embarazo) similar a la de embarazos únicos<sup>64,67</sup>. La TN tiene además la ventaja de que es capaz de proporcionar un riesgo individualizado para cada feto, pudiendo identificar el feto con mayor riesgo de cromosomopatías.

En gemelos monocoriales:

Son siempre monocigóticos, y por tanto son concordantes casi siempre para el cariotipo. Por este motivo se debe calcular un solo riesgo para ambos fetos utilizando la media de la TN de ambos fetos<sup>68</sup>. La tasa de falsos positivos es mayor en gemelos monocoriales que en bicoriales (13% vs. 10%), esto es debido a que la TN aumentada en al menos un feto es una manifestación precoz del síndrome de transfusión feto-fetal<sup>69,70</sup>.

### 7.8.3 TEST COMBINADO EN EMBARAZOS GEMELARES

En embarazos gemelares la PAPP-A y  $\beta$ -hCG siguen una distribución diferente según la corionicidad, por lo que ésta se debe tener en cuenta al calcular los MoMs<sup>71,72</sup>.

En gemelos bicoriales la eficacia del test combinado es similar a la de embarazos únicos, con una tasa de detección del 90% para una tasa de falsos positivos del 6%.

En gemelos monocoriales la incorporación de la PAPP-A y  $\beta$ -hCG al cribado realizado por edad materna y TN no parece mejorar su eficacia, puesto que no aumenta la tasa de detección ni reduce la tasa de falsos positivos. Sin embargo los mismos autores de este estudio advierten de que esta conclusión debe ser interpretada con cautela, puesto que el número de fetos afectados por trisomía 21 en gemelos monocoriales era muy pequeño <sup>70</sup>.

#### 7.8.4 FETO EVANESCENTE

Un hallazgo frecuente a las 11-13 semanas es la muerte espontánea precoz de un gemelo, que puede manifestarse como un segundo saco gestacional vacío, o con la presencia de un embrión sin latido. En estos casos la concentración de PAPP-A y  $\beta$ -hCG puede estar afectada.

En presencia de un segundo saco gestacional vacío la gestación debería ser considerada como única, puesto que los niveles de PAPP-A y  $\beta$ -hCG no son diferentes de los embarazos únicos.

Cuando el segundo saco contiene un embrión sin latido los niveles de  $\beta$ -hCG son similares a los de un embarazo único, pero los niveles de PAPP-A son superiores, sobre todo cuando la muerte ha sido reciente. En estos casos el considerarlo como un embarazo único empeora la eficacia del cribado, por lo que es preferible calcular el riesgo de trisomía 21 en base a la edad materna y la TN, descartando, por tanto, los marcadores bioquímicos <sup>71</sup>.

#### 7.8.5 GESTACIONES DE MÁS DE DOS FETOS

En estos casos no es útil realizar el test combinado, pero el cálculo de la probabilidad de tener un feto con una aneuploidía es útil realizando el cálculo mediante la edad materna y la TN de cada feto.

Utilizaremos el cálculo según la fórmula que tiene el programa SsdLab6, aunque como no permite meter los datos de más de dos fetos en el registro, no constarán en este programa.

### **7.9 CRIBADO EN EMBARAZOS CON CRL>84MM.**

Si por cualquier razón el CRL>84mm no se puede realizar cribado del primer trimestre.

En estos casos se realizará cribado del segundo trimestre:

- La extracción de sangre se realizará en atención primaria si la paciente llega tarde a esta cita.
- La extracción de sangre se realizará en el centro ecográfico si es allí donde se descubre por sorpresa el CRL>84mm.
- En estos casos la datación de la gestación se hará por DBP
- Si es preciso, se recitará a la paciente en el centro ecográfico para calcular el riesgo y dar informe del cribado.

### **7.10 LA ECOGRAFÍA COMPLETA DEL PRIMER TRIMESTRE**

Aprovechando que se realiza una ecografía entre las semanas 11 y 13+6 para el cribado de aneuploidías debemos de realizar también una ecografía completa del primer trimestre.

Se determinarán el número de fetos, el latido cardiaco, la cantidad de líquido amniótico y la localización del corion. En caso de haber más de un feto, se determinará la corionicidad y la amniocidad.

Siempre se hará constar el CRL para determinar la edad de gestación. Esta medida la realizaremos según las curvas de Robinson (1975). Están integradas en el SsdLab6, que es el programa que utilizamos para el cálculo de probabilidades del cribado de aneuploidías y sería contradictorio utilizar otras<sup>73</sup>.

La ecografía de primer trimestre debe incluir el estudio de la morfología básica, para el despistaje de anomalías mayores potencialmente visibles en este periodo gestacional. De todas formas, el estudio anatómico fetal se completará en todos los casos durante la ecografía a las 20-21 semanas.

### **7.11 OTROS MARCADORES ECOGRÁFICOS EN CRIBADO**

Según la Fetal Medicine Fundation, la incorporación al cribado combinado del hueso nasal, ductus venoso o regurgitación tricuspídea aumenta la tasa de detección hasta un 95%, reduciendo además la tasa de falsos positivos a un 2,5%.

Estos marcadores pueden valorarse en todas las embarazadas, o bien hacerlo sólo en aquellas en las que tras el test combinado, el riesgo de síndrome de Down es un riesgo intermedio, entre 1 entre 50 y 1 entre 1000. Esta estrategia también es conocida como **test de contingencia**.

El grupo de riesgo intermedio constituye un 15% de la población, por lo que tan sólo sería necesario valorar estos marcadores a un 15% de las mujeres.

Si tras la valoración, el riesgo ajustado es 1 entre 100 o más, las mujeres se consideran de alto riesgo, y aquellas con un riesgo menor de 1 entre 100 de bajo riesgo. La eficacia mediante el test de contingencia es similar a la obtenida mediante la valoración de estos marcadores a todas las embarazadas<sup>74,75,76</sup>.

En este programa de cribado de SD y otras anomalías cromosómicas no se contempla realizar el test de contingencia a las mujeres con riesgo intermedio, teniendo en cuenta el escaso aumento de eficacia y la complejidad del procedimiento.

### **7.12 REALIZACIÓN DEL INFORME DEL CRIBADO**

El informe del resultado del cribado se edita e imprime tras la realización de la ecografía del primer trimestre con la medición de la TN, CRL y correctores de riesgo en caso de embarazos gemelares o resultado de técnicas de reproducción asistida.

A la mujer se le dan conjuntamente los informes de la ecografía y del riesgo:

- Resultado de la ecografía del primer trimestre según el modelo que sea habitual en cada centro ecográfico, integrado en la Historia Clínica.
- Informe de riesgo, que se obtiene automáticamente del programa SsdwLab6 en el que figurará la probabilidad que tiene el feto de nacer con un Síndrome de Down y/o la probabilidad de tener un Síndrome de Edward-Patau. (*Anexo VIII: Informe tipo de riesgo*)

En los casos en los que la probabilidad sea menor de 1/270 se le informará a la mujer/pareja del resultado y la necesidad de seguir los controles habituales del embarazo. Además se insistirá sobre la necesidad de realizarse la ecografía morfológica de las 20 semanas. La probabilidad de que el feto no presente anomalías cromosómicas es > 86% en Osakidetza.

El punto de corte se ha establecido por consenso, dado que en la bibliografía no se ofrece un gold standard, sino que según las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) con el objetivo de no sobrepasar una tasa de falsos positivos del 5% para la trisomía 21 y menos del 1% para la trisomía 18.

### **7.13 INDICACIÓN DE UNA TÉCNICA INVASIVA (T.I.)**
































Se ofrecerá a la mujer/pareja la realización de una prueba de confirmación diagnóstica (biopsia corial/amniocentesis) cuando:

- La probabilidad de tener feto afecto con el cribado sea superior a 1/270 para cualquiera de los síndromes.
- TN mayor de 3,4mm.
- Recomendación del genetista
- Malformación detectada en ecografía completa del primer trimestre.

- Si la probabilidad es mayor de 1/270 o superior en el test combinado o existe otra razón para realizar la prueba invasiva, se le ofrecerá a la mujer/pareja y se programará la realización de una prueba invasiva de confirmación diagnóstica (biopsia corial/amniocentesis).

#### **7.14 PROCEDIMIENTOS DE CONTROL DE LA MEDICIÓN DE LA TN**

Es necesario que cada ecografista realice un autocontrol de su forma de realizar la ecografía y concretamente el pliegue nucal.

Para ello deberá de acceder al programa, hacer clic en herramientas ->->tendencias temporales.

Aparece una pantalla en la que seleccionamos perfil: el nº 5. Seleccionamos las fechas, el centro, ecografista, marcador gaussiano (ecografía) y traslucencia nucal.

Se hace clic sobre ejecutar consulta y sale la gráfica de la mediana con el rango de variabilidad del ecografista seleccionado.

Este control debe realizarse al principio con frecuencia mensual y luego a discreción.



## **8. PROCEDIMIENTOS INVASIVOS Y DIAGNÓSTICOS DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS**

La indicación de una Técnica Invasiva (TI) es el método de confirmación diagnóstica en caso de cribado positivo, es decir, cuando el riesgo es mayor de 1/270

Estas técnicas permiten analizar el cariotipo fetal. Para ello se obtienen muestras de diferente origen: vellosidades coriales, líquido amniótico o sangre fetal.

Las técnicas más habituales son:

1. Biopsia de Vellosidades Coriales.
2. Amniocentesis.
3. Cordocentesis.

El problema común a todas las técnicas reside en su carácter invasivo, de modo que pueden poner en peligro la evolución de la gestación. Por ello, es esencial realizar una adecuada selección.

### **8.1 BIOPSIA DE VELLOSIDADES CORIALES (BVC)**

#### **8.1.1 TIPOS**

La obtención de la muestra de vellosidad corial (trofoblasto) se puede llevar a cabo por dos vías:

- Transcervical (BVC-TC): se puede utilizar un catéter con guía flexible y obtener la muestra por aspiración o bien mediante una pinza-fórceps de biopsia.

En una revisión de estudios aleatorios que comparan los diferentes instrumentos para BVT-TC se encontró que el uso de la cánula de aspiración se asoció con un riesgo significativamente mayor de obtener una muestra inadecuada y una mayor necesidad de inserción del instrumento, en

comparación con las pinzas. Sin embargo, la conclusión de los autores es que no debe utilizarse la pinza-fórceps en lugar de la cánula, porque la evidencia no es lo suficientemente fuerte para apoyar el cambio en la práctica de los médicos que se han familiarizado con una cánula de aspiración<sup>77</sup>.

La cantidad de muestra de vellosidad corial obtenida por la vía transcervical es habitualmente muy superior a la obtenida por vía transabdominal.

- Transabdominal (BVC-TA): se emplean diferentes agujas, tanto sencillas (18G o 20G) como dobles (17/19G, 18/21G), y también diferentes sistemas de aspirado (presión negativa mediante jeringa, presión negativa con sistema de vacío); y pinza-fórceps de biopsia).

No se ha comprobado que ninguno de los métodos sea superior a los demás.

Un estudio aleatorio comparó la técnica tradicional de BVC con vacío manual de la jeringa, con el uso de un vacutainer directamente conectado a la jeringa. Las dos técnicas tuvieron tasas similares de éxito<sup>78</sup>.

### 8.1.2 PERÍODO DE REALIZACIÓN

Por vía transcervical se practica entre las 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> semanas, y por vía transabdominal entre las 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> semanas.

La semana 10 de gestación es el límite inferior de aceptación general para la realización de una BVC, aunque muchos grupos prefieren realizar la BVC después de la semana 11 de gestación para minimizar el riesgo de reducción de miembros fetales.

En ocasiones especiales es factible realizar estas técnicas en edades gestacionales posteriores, pero se ha visto una mayor dificultad técnica porque las vellosidades están más adheridas y además la obtención de vellosidades mitóticamente activas disminuye con la edad gestacional.

### 8.1.3 TÉCNICA

Se realiza una ecografía para conocer la edad gestacional, la morfología fetal, la localización placentaria y la vía de acceso.

Asepsia con Clorhexidina de la zona de punción cutánea o cervical.

Punción:

- Transabdominal: punción ecoguiada mediante aguja con mandril de calibre de 17G y pinzas de 22G o punción-aspiración con aguja de 20G.
- Transcervical: introducción transcervical de fórceps o cánula de aspiración.

Aspiración o tracción de las Vellosidades Coriales.

La BVC ha de hacerse siempre bajo control ecográfico transabdominal continuo, visualizando en todo momento la trayectoria de la aguja o de la pinza empleada.

Gestaciones múltiples:

- Monocoriales: solo se requiere la toma de una muestra.
- Bicoriales: se requiere la toma de dos muestras separadas, para evitar la contaminación de las muestras. En algunos casos hay que combinar las dos vías (TA y TC), el ejemplo más típico es cuando una placenta es anterior y otra posterior.
- En los casos dudosos las muestras debe recogerse de la zona de las inserciones de los cordones umbilicales o de las zonas marginales de la placenta, para evitar la contaminación entre las muestras.
- La muestra de vellosidad corial se coloca en un tubo con medio de transporte (RPMI). Comprobar in-situ la existencia de vellosidades coriales en cantidad suficiente en el material extraído.
- Cuando la cantidad de sangre materna es importante se recomienda la extracción de la misma, para evitar la inclusión de las vellosidades coriales en los coágulos de sangre.

- Retirada y reaseptización de la zona.
- Reposo relativo las primeras 24 horas.
- Profilaxis anti-D (300 mcg I.M.), en todas las embarazadas Rh negativas con test de Coombs indirecto negativo, antes de 72h.

#### 8.1.4. CONTRAINDICACIONES

- Absolutas

##### BVC-TC:

1. Estenosis vaginal.
2. Miomas: cervicales o los que dificultan el acceso a la placenta.
3. Infecciones cervicales.
4. Anteflexión o retroflexión marcada.
5. Vaginismo.

##### BVC-TA:

1. Retroflexión uterina marcada.
2. Posición fetal que dificulta el acceso a la placenta posterior.

- Relativas

1. Isoinmunización materna: parece que hay mayor riesgo enfermedad hemolítica fetal en los casos de embarazadas ya sensibilizadas.
2. Presencia de D.I.U.

#### 8.1.5. COMPLICACIONES

a) Pérdida fetal: se desarrollará posteriormente este apartado, conjuntamente con la amniocentesis.

b) Mosaicismo placentario. Consiste en la existencia de dos ó más líneas celulares en la placenta pero no en el feto ó a discrepancias entre el cariotipo fetal y el obtenido en la biopsia de corion. En el caso de que el feto sea diploide, es decir normal, puede no serlo fenotípicamente; ello sería debido a que esa diploidia fetal sea derivada del rescate de una trisomía en la que poscigóticamente se ha perdido un cromosoma, de forma que si los

dos cromosomas que quedan son del mismo progenitor estaríamos ante lo que se denomina disomía uniparental, que de comprender genes con impronta génica puede comportar repercusiones clínicas<sup>79</sup>.

También puede ocurrir lo contrario: que el feto sea trisómico y que se observe una dotación cromosómica normal en el corion, fruto de la pérdida del cromosoma extra en este tejido<sup>80</sup>.

Su presencia puede obligar a realizar otros estudios como amniocentesis, cordocentesis ó biopsia de piel fetal, para intentar aclarar los resultados lo que no siempre es posible.

El mosaicismo placentario se observa con mayor frecuencia en el estudio de biopsia de corion<sup>81</sup>.

c) Fracaso en la obtención de muestras: Es la imposibilidad de llegar a un diagnóstico por motivos de calidad de la muestra ó técnicos. Se estima que es del 0,1%. Se ofertará una amniocentesis con el fin de poder obtener un resultado.

d) Reducción de extremidades

- La reducción transversal de las extremidades es una complicación bien conocida de la BVC.
- El riesgo de esta complicación aumenta con la edad materna. Sin embargo, la variable más importante implicada en su origen es la edad gestacional a la que se realiza la técnica invasiva (BVC). La mayor tasa de defectos se ha encontrado cuando la BVC se realiza por debajo de la 9 semana de gestación. Un estudio poblacional que incluyó a más de 106.383 embarazadas, encuentro que la incidencia de reducción de extremidades era de 11,7; 4,9; 3,8 y 3,4 por cada 10.000 BVC en las semanas 8, 9, 10 y 11, respectivamente. Por lo tanto, se objetiva una significativa reducción del riesgo según avanza la gestación y se llega a la tasa basal de riesgo a las 11 o más semanas de gestación<sup>82</sup>.
- La semana 10 de gestación es el límite inferior de aceptación general para la realización de una BVC.

- Este riesgo es independiente de la experiencia del operador, la vía de la BVC, el calibre de la aguja o cánula utilizada.
- Los mecanismos posibles incluyen la hipoperfusión fetal transitoria secundaria a la hemorragia, y la liberación de sustancias vasoactivas de la placenta que causan vasoconstricción o hemorragia en el feto.
- En algunos casos se asocia con hipogenesia oromandibular (se denomina síndrome hipogénesis oromandibular de extremidad<sup>83</sup>).

#### e) Preeclampsia.

- Es controvertido. Hay varios estudios que indican que las embarazadas sometidas a BVC tienen un riesgo mayor de desarrollar una preeclampsia, especialmente grave<sup>84,85</sup>, sin embargo otros estudios no han encontrado esta asociación<sup>86,87</sup>.

#### f) Metrorragia

- Está descrita en un tercio de los casos de BVC. Pero la hemorragia franca solo ocurre en menos del 6% y es más frecuente después de la BVC-TC que de la BVC-TA.

#### g) Infección

- Hay pocos casos descritos de complicaciones infecciosas. Clínicamente se manifiestan como corioamnionitis (0 a 0,5%), shock séptico materno (3 casos) y perforación intestinal.
- La BVC-TC parece tener un mayor riesgo de infección que la BVC-TA; sin embargo es aún más preocupante la posibilidad de que infecciones subclínicas tras la BVC-TC sean la causa del mayor porcentaje de pérdidas fetales ocurridas después de esta técnica, en comparación con la BVC-TA.

h) Transmisión vertical de infecciones virales: se desarrollará posteriormente este apartado, conjuntamente con la amniocentesis.

#### i) Complicaciones Obstétricas

- Hay un estudio que afirma que las tasas de complicaciones en el embarazo (desprendimiento de placenta, placenta previa, parto prematuro,

hipotonía uterina) y las tasas de parto vaginal o abdominal no fueron significativamente mayores en las mujeres sometidas a BVC<sup>88</sup>.

En el Programa de Osakidetza se podrá indicar biopsia corial, previa información a la mujer/pareja de los riesgos de la técnica, cuando el riesgo en el cribado sea superior a 1/50. También en los casos en los que se detecta otra anomalía ó son indicados por genética.

**\* Se registrará en el aplicativo SSdwLab (Anexo IX Registro de Técnicas invasivas)**

- Fecha de la prueba
- Indicación de la prueba
- Tipo de obtención
- Médico que realiza la prueba
- Centro de realización

## **8.2 AMNIOCENTESIS**

La amniocentesis es una técnica para extraer líquido amniótico (LA) mediante una aguja a través de un abordaje transabdominal.

### **8.2.1 TIPOS**

- Amniocentesis precoz: se realiza entre las semanas 11<sup>+0</sup> y 14<sup>+6</sup> (ambas incluidas).
- Amniocentesis Clásica o del 2º trimestre: se realiza desde la semana 15<sup>+0</sup> en adelante.

Las células obtenidas en LA antes de la 15 semana y posterior a la 24 semana, muestran una menor eficacia de crecimiento en los cultivos celulares.

Hay estudios que demuestran que la amniocentesis precoz no es una alternativa segura. Estudios randomizados han demostrado que tras la amniocentesis precoz el índice pérdidas fetales es alrededor de un 2%

mayor (7,6 vs 5,9%) y la incidencia de pies equino-varos es un 1,6% mayor (1,8% vs 0,2%) que tras la BVC o la amniocentesis del 2º trimestre.

### 8.2.2 PERÍODOS

La amniocentesis clásica no debe realizarse nunca antes de la 15<sup>+0</sup> semana de gestación.

A partir de la 16<sup>+0</sup> semanas parece ser más segura.

### 8.2.3 TÉCNICA

- Realización de ecografía para valorar la viabilidad fetal, biometría, localización placentaria y de las lagunas mayores y más accesibles del líquido amniótico (LA).
- Asepsia cutánea.
- Punción ecoguiada, con aguja del calibre 20 ó 22G; bajo control ecográfico continuo. Tratando de atravesar el amnios con decisión, para evitar el efecto "tienda de campaña".

Se debe evitar atravesar la placenta si es posible, ya que algunos estudios han sugerido un mayor riesgo de complicaciones fetales con la amniocentesis transplacentaria<sup>89,90</sup>. Sin embargo esto ha sido cuestionado por otros estudios<sup>91,92</sup>.

Si hay que realizar una amniocentesis transplacentaria, se recomienda atravesar la placenta por la zona más delgada y evitar la inserción placentaria del cordón y los grandes vasos coriales.

- El intestino y la vejiga materna deben ser identificados y excluidos de la trayectoria de la aguja.
- Aspiración de LA, aproximadamente 1 c.c. por semana de gestación (supone entre un 10-15 % del volumen total de LA). No está demostrado que desechar el primer c.c. de LA reduzca la tasa de contaminaciones maternas de la muestra).
- Cuando en el primer intento no se logra extraer LA puede repetirse una vez más; y si tampoco se consigue, muchos especialistas demoran la



amniocentesis al menos una semana. De todas formas parece que la tasa de pérdidas fetales no está asociado con el número de punciones<sup>90</sup>.

- Retirada de la aguja y reaseptización de la zona.
- Reposo las primeras 24 horas.
- Profilaxis anti-D (300 mcg I.M.) en los casos de incompatibilidad Rh.
- No está indicada la profilaxis antibiótica.

Hay un estudio que asignó al azar a 33.748 mujeres embarazadas a recibir azitromicina 500 mg. /día durante los tres días previos a la amniocentesis o a la ausencia de tratamiento antibiótico<sup>93</sup>. Estos autores encontraron una tasa de pérdidas fetales significativamente menores en las cuatro semanas posteriores al procedimiento en el grupo de profilaxis antibiótica. Sin embargo este estudio tiene limitaciones metodológicas, por lo que es poco probable que sus conclusiones vayan a cambiar la recomendación de no utilizar profilaxis antibiótica antes de la amniocentesis.

#### 8.2.4. COMPLICACIONES

##### a) Pérdida de líquido amniótico (LA)

- La pérdida de LA es casi siempre pequeña, y por lo general se detiene espontáneamente en una semana, con una reposición del volumen del La normal en un promedio de tres semanas<sup>94</sup>.
- La pérdida temporal de LA se asocia generalmente con un buen resultado del embarazo<sup>95</sup>.

##### b) Lesión directa del feto.

- Es rara durante la amniocentesis bajo control ecográfico. Las lesiones fetales atribuidas a la amniocentesis son hemorragias, hoyuelos en la piel, lesiones oculares, anomalías intracraneales e intestinales.

##### c) Lesión indirecta del feto

- Como ya se ha citado anteriormente, la amniocentesis antes de la 15 semana va asociada a un aumento del 1,6% de pies equino-varos<sup>96</sup>.

- Además hay estudios prospectivos que han encontrado un aumento del riesgo de problemas respiratorios infantiles, cuando la amniocentesis se realizó a las 14 y 15 semanas de gestación<sup>97</sup>.
- A diferencia de estos datos, un estudio de cohorte que comparó los resultados de mujeres que habían tenido una amniocentesis con los controles constituidos por embarazadas que no han tenido amniocentesis, encontró que la amniocentesis no se asoció con una tasa mayor de discapacidades en el seguimiento de 7 a 18 años tras el nacimiento<sup>98</sup>.
- La causa que origina ambas complicaciones (pies equino-varos y problemas respiratorios) se cree que es la compresión del feto como consecuencia de la disminución del LA.
- Los riesgos pueden ser minimizados evitando la eliminación de una cantidad excesiva de LA para la edad gestacional y realizando la amniocentesis a partir de la 16 semana de gestación.

d) Transmisión Vertical: se comentará en otro apartado, conjuntamente con la BVC.

e) Fracaso de cultivo: Descrito en las complicaciones de la biopsia corial Aunque no es frecuente que se produzca analizando líquido amniótico, en caso de producirse se ofertará una nueva amniocentesis ó una cordocentesis dependiendo de la edad gestacional.

f) Mosaicismo Placentario: Descrito en las complicaciones de la biopsia corial. Es muy infrecuente en el estudio de líquido amniótico.

g) Pérdidas fetales: se comentará en un apartado posterior, conjuntamente con BVC.

h) Complicaciones obstétricas: no se ha encontrado un aumento significativo de complicaciones obstétricas.

En el Programa de Osakidetza se indicará la amniocentesis si el riesgo en el Programa es mayor de 1/270, previa información a la mujer/pareja de los riesgos. También en los casos en los que se detecta otra anomalía ó son indicados por genética.

**Se registrará en el aplicativo SSdwLab** (*Anexo IX: Registro de Técnicas Invasivas*)

- Fecha de la prueba
- Indicación de la prueba
- Médico que realiza la prueba
- Centro de realización

### **8.3 CORDOCENTESIS**

La cordocentesis es una técnica para extraer sangre fetal, mediante la punción del cordón umbilical con una aguja.

#### **8.3.1 TÉCNICA**

- Realización de ecografía, en la que es fundamental la localización de la inserción placentaria del cordón. Una vez conseguido esto, debe planearse qué dirección es la más conveniente que debe llevar la aguja.
- Con una aguja de 20G se procede a la punción, dirigiendo la punta de la aguja a la zona de inserción placentaria del cordón bien sea por vía extraplacentaria o transplacentaria.
- La punción es más sencilla cuando la placenta se inserta en la cara anterior.
- Cuando la aguja se encuentra en la cavidad amniótica, se pueden extraer 15-20 c.c. de LA con el fin de asegurar que se obtiene muestra biológica para el estudio fetal, principalmente cuando se pretende conocer el cariotipo fetal.
- Se dirige la aguja hacia la vena umbilical del cordón, a 1 cm de la inserción. En los casos de placenta de inserción en cara anterior, la aguja puede entrar directamente en la vena umbilical sin atravesar su pared, y sin riesgo de sangrado posterior.
- Se extraen de 3 a 5 c.c. de sangre que debe ser inmediatamente analizada para comprobar que se trata de sangre fetal, mediante el tets de

Kleihauer-Betke y la determinación de hematometria (fundamentalmente del VCM).

- Se realizan como máximo 3 punciones.
- En caso de procedimiento complejo o transfusión hay que inmovilizar al feto con Vecuronio (0,1 mg/Kg peso fetal).
- Tras retirarse la aguja debe monitorizarse el lugar de punción hasta constatar el cese del sangrado.
- Profilaxis anti-D (300 mcg I.M.), en todas las pacientes Rh negativas con test de Coombs indirecto negativo, antes de 72h.

### 8.3.2. PERÍODO

La cordocentesis puede realizarse a partir de la 20<sup>+0</sup> semana de gestación, en casos favorables a partir de la 18<sup>+0</sup> semana de gestación.

### 8.3.3. DIFICULTADES

En los casos de dificultad técnica puede intentarse la punción en un asa libre de cordón umbilical o en la inserción fetal del cordón.

Otra opción es la punción de la vena umbilical en el trayecto intrahepático. En estos casos la tasa de pérdidas fetales es algo superior a la punción del cordón y por ello es de segunda elección.

También puede puncionarse en el corazón fetal (cardiocentesis), preferentemente el ventrículo derecho. La tasa de pérdidas fetales es superior a la de la cordocentesis.

### 8.3.4 INDICACIONES

a) Estudio de cariotipo fetal.

En casos de dudas diagnosticas generadas tras una BVC o una AC.

Tiene la ventaja de proporcionar resultados completos en menor tiempo, de 24 a 48 horas; porque las células de la sangre ya están en crecimiento y no precisan de cultivo

b) Estudio de afectación fetal. Cuando hay riesgo de anemia fetal, plaquetopenia fetal o de infección fetal.

#### 8.3.5. COMPLICACIONES<sup>99</sup>

a) Pérdidas fetales: la tasa oscila entre el 1-3 %.

- La situación fetal pre-cordocentesis es muy importante, la probabilidad de pérdidas fetales es mayor en estados precarios de bienestar fetal.
- La tasa de pérdidas fetales es mayor cuanto más precoz sea el procedimiento.
- En casos de gestaciones viables (más de 26 semanas de gestación), hay que tener preparada una extracción fetal de urgencia y hay que realizar un Test no estresante (TNS) tras el procedimiento.

b) Hemorragia en la zona de punción.

- Es muy común (> 80%). Su duración va desde unos 15 segundos hasta 2 minutos.
- La hemorragia cede espontáneamente y son excepcionales las muertes producidas por la misma.
- La hemorragia es aún más común y prolongada cuando el vaso puncionado es la arteria umbilical.

c) Bradicardia fetal: si la bradicardia es persistente se debe abandonar el procedimiento.

d) Trombosis del vaso puncionado

e) Dinámica uterina.

- En el 7% de los casos aparece un patrón irregular de dinámica uterina, pero la técnica en sí no se asocia con un aumento del riesgo de parto pre-término.

f) Otras: la infección y el desprendimiento placentario son excepcionales.

## **8.4 RIESGO DE PÉRDIDA FETAL SECUNDARIO A TÉCNICAS INVASIVA**

Las pérdidas fetales totales después de una técnica invasiva, son la suma de las pérdidas debidas propiamente al procedimiento y las pérdidas espontáneas que se producen en el embarazo.

Es difícil estimar las tasas de pérdidas espontáneas porque están en relación con la edad materna, el tiempo de gestación y la indicación de la técnica invasiva. Como la BVC se realiza en gestaciones de menor tiempo que la Amniocentesis, ésta tiene un riesgo basal mayor de pérdida fetal.

Por otro lado está por definir qué se entiende por pérdida fetal atribuible al procedimiento, ya que en este tema no hay consenso (en algunas series se contabilizan las pérdidas fetales habidas los primeros 14 días, las habidas antes de la 20 semana, y otras hasta la 28 semana o incluso las neonatales).

En un ensayo randomizado<sup>94</sup> se vio que el riesgo basal de pérdida fetal en una población de bajo riesgo era del 2%, y que la amniocentesis aumentaría este riesgo en un 1% adicional, aunque esta cifra no alcanzó una significación estadística. Sin embargo, el aumento de los abortos espontáneos tras amniocentesis del 2º trimestre en comparación con el grupo control (sin amniocentesis) fue estadísticamente significativa (2,1% vs 1,3%). Este estudio, de alta calidad continúa siendo un valor de referencia (gold standard) pero se realizó en una etapa previa al uso de la ecografía de alta resolución, y por lo tanto debe ser revisado.

En una revisión realizada cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y exactitud comparativa de la amniocentesis en el segundo trimestre<sup>100</sup>, con la amniocentesis precoz, la BVC-TC y la BVC-TA, se encontraron los siguientes resultados:

- La amniocentesis precoz no es una alternativa a la amniocentesis del segundo trimestre o la BVC; puesto que existe una mayor pérdida de embarazos y una mayor incidencia de fetos con pies equino-varos.

- La BVC-TC conlleva un riesgo significativamente mayor de pérdida de embarazos y aborto espontáneo, en comparación con la Amniocentesis del segundo trimestre.
- La BVC-TA y la Amniocentesis del segundo trimestre no tienen diferencias en cuanto a la pérdida de embarazos.

Los autores llegan a las siguientes conclusiones:

1. La amniocentesis del 2º trimestre es más segura que la BVC-TC y la Amniocentesis precoz.
2. Si se requiere un diagnóstico temprano, la BVC-TA es preferible a la BVC-TC o la amniocentesis precoz.
3. En los casos de BVC-TA difíciles las opciones preferidas son la BVC-TC y la Amniocentesis del segundo trimestre.

En una revisión sistemática posterior<sup>101</sup> que incluye artículos publicados mayoritariamente en la última década (aunque no todos son randomizados, ni incluyen grupo control) se analizan las complicaciones de la Amniocentesis y la BVC por vía abdominal. Los autores no encuentran diferencias en las tasas de pérdidas fetales entre los dos procedimientos. En las BVC se observa una tasa de pérdidas en los primeros 14 días de 0,7%, en los primeros 30 días de 1,3 %, y si se incluyen las pérdidas fetales hasta la semana 24 del 2,0%. En las Amniocentesis las tasas respectivas son los primeros 14 días de 0,6%; hasta la 24 semana del 0,9% y si se incluyen todas las pérdidas fetales el 1,9%).

La mayoría de los estudios más recientes atribuyen a la Amniocentesis un aumento en la probabilidad de pérdida fetal entre 0,6 y 0,8 %, es decir, 1 pérdida fetal cada 125-175 procedimientos. De todas formas, puede ser tan baja como 0,2% (1 entre 500) o tan alta como del 1,5% (1 entre 67) en base a los intervalos de confianza observados<sup>102</sup>.

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología refiere una tasa de pérdidas de 1/300 a 1/500 en las técnicas invasivas<sup>103</sup>.

Los datos de los estudios randomizados, las revisiones sistemáticas y un registro nacional; son concluyentes con una tasa de pérdida fetal de 0,5-1,0%, tanto para la amniocentesis como la BVC por vía abdominal<sup>104</sup>.

Aunque en algunos estudios los datos indican un mayor riesgo con la BVC por vía vaginal<sup>99</sup>, hay otros estudios donde no se han encontrado tasas elevadas de pérdida fetal tras la BVC-TC<sup>105,106</sup>.

El aumento del riesgo observado puede deberse a que la BVC-TC sea una técnica de más difícil aprendizaje.

En resumen; se puede decir la BVC (tanto la BVC-TA como la BVC-TC) y la amniocentesis del segundo trimestre son técnicas igualmente seguras y sus pérdidas fetales son similares siempre y cuando estén realizadas por personal experimentado<sup>103,100,105</sup> (Nivel B de evidencia). Esta afirmación también está suscrita en una revisión Cochrane<sup>99,101</sup>. Es importante destacar que la curva de aprendizaje para realizar una BVC con un riesgo mínimo es significativa (algunos autores han señalado que una curva de aprendizaje para la BVC se estabiliza a partir de los 175 procedimientos<sup>107</sup> y por ello los riesgos solo se igualan en centros con experiencia<sup>108</sup>. Esto es lo que ha llevado a algunos autores a seguir considerando que si el grado de experiencia no es similar, la BVC tiene un riesgo ligeramente superior a la amniocentesis<sup>109</sup>.

## **8.5 GESTACIÓN MÚLTIPLE**

En un embarazo gemelar hay que realizar un estudio ecográfico para determinar la corionicidad, la localización de la/s placenta/s y su relación con el feto, la concordancia de tamaños y de anatomías fetales.

Hay que asegurarse que todos los fetos son estudiados y que las muestras obtenidas son correctamente asignadas, por si hay que realizar un feticidio selectivo.



## 8.5 1. BIOPSIA DE VELLOSIDAD CORIAL (BVC)<sup>110</sup>

Es esencial conocer la corionicidad, porque va a determinar el número de muestras que hay tomar.

- Monocoriales: sólo se requiere una toma.
- Bicoriales: el procedimiento es similar al de las gestaciones simples, pero con 2 inserciones separadas. Se puede combinar la vía abdominal y la cervical.
- Corionicidad incierta: las muestras se recogen bien de las zonas de inserción de cordón, o de las zonas marginales placentarias.

## 8.5.2. AMNIOCENTESIS

Técnicas: Se han descrito 2 técnicas, pero no se han comparado en estudios randomizados

### 1.1. Técnica doble punción

La mayoría de los especialistas realizan la punción de cada saco por separado, utilizan la inserción independiente y secuencial de una aguja nueva por cada cavidad amniótica.

La técnica multi- agujas no parece aumentar el riesgo de resultados adversos en relación a la técnica de una aguja.

No es necesario, la introducción de contraste en el primero de los sacos amnióticos para estar seguros que ambos son puncionados, pero en caso de introducción de contraste se puede utilizar Indigo Carmin. No se debe utilizar Azul de metileno por el riesgo de atresia de intestino delgado y de muerte fetal.

### 1.2. Técnica de punción única

La aguja se inserta en el saco más anterior, una vez extraída la muestra, se puede atravesarse la membrana inter-gemelar y penetrar en el otro saco.

Las dificultades de esta técnica son:

- Abombamiento de la membrana que dificulta la inserción de la aguja.

- Contaminación con LA del primer feto.
- Riesgo de rotura de la membrana inter-gemelar.

Por lo que ha sido una técnica que no ha tenido una gran aceptación.

## 2. Número de muestras

2.1. Embarazos bicoriales: se deben realizar 2 tomas, con agujas diferentes.

## 2.2. Embarazos monocoriales

Hay mucho debate sobre si el muestreo debe ser único o doble.

- Hay múltiples casos de embarazos gemelares monocoriales con cariotipo discordante.
- Hay dificultad en diagnosticar la corionicidad en gestaciones tardías.

La SOGC recomienda realizar muestreo de ambas bolsas en los embarazos gemelares, excepto si la monocorionicidad se ha confirmado antes de la 14 semana de gestación y ambos gemelos parecen concordantes en tamaño y anatomía (grado II-2 B)<sup>111</sup>.

## 8.6 BIOPSIA VELLOSIDAD CORIAL Ó AMNIOCENTESIS?

Hay que valorar:

- La tasa de pérdidas fetales.
- Ventajas e Inconvenientes del diagnóstico temprano.

Sólo hay dos estudios disponibles que comparan las tasas de pérdida de la amniocentesis y la BVC en gestaciones gemelares<sup>112,113</sup>. Ambos estudios encuentran tasas similares de pérdidas de embarazo, después de una BVC (3,2% al 4,5%) y después de la amniocentesis (2,9% a 4,2%). La mayor tasa de pérdidas fetales encontrada para la BVC no alcanza la significación estadística en ninguno de los dos estudios.

Una revisión sistemática reciente<sup>114</sup> de las pérdidas fetales tras BVC o amniocentesis en las gestaciones gemelares, llega a la conclusión que en

ausencia de estudios randomizados, no es posible estimar con precisión el exceso de riesgo de las técnicas invasivas. Los datos disponibles en la actualidad indican una tasa de pérdida fetal en todo el embarazo similar para la amniocentesis y la BVC, con un exceso del 1% sobre el riesgo basal de los embarazos gemelares.

La ventaja de un diagnóstico temprano es la posibilidad de una terminación selectiva más precoz, ya que algunos autores han sugerido que las terminaciones selectivas precoces se asocian con un menor riesgo de pérdida fetal. Los datos más recientes, sin embargo, no parecen apoyar esta declaración más allá de las 13-14 semanas de embarazo. Evans<sup>115</sup> informó de una tendencia hacia la tasa de pérdida fetal más alta con aumento de la edad gestacional (de 5,4% a los 9 a 12 semanas al 8,7% a los 13 a 18 semanas y el 6,8% de 19 a 24 semanas) pero esto no fue estadísticamente significativo. Eddleman<sup>116</sup> observó la tendencia opuesta, con la tasa de pérdida fetal tras interrupción selectiva de uno de los fetos antes de las 20 semanas de 5,9% en comparación con el 1,3% observado después de las 20 semanas. Esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa.

## **8.7 TRANSMISIÓN VERTICAL DE ENFERMEDADES VIRALES INFECCIOSAS CRÓNICAS**

Hay datos que sugieren tasas mayores de infección neonatal en los hijos de mujeres con infecciones crónicas virales que se someten a técnicas invasivas, en comparación con controles que no se someten a dichas técnicas<sup>117,118</sup>.

Previamente a las técnicas invasivas debe realizarse un estudio serológico de HIV y VHB (HBsAg). Si el HBsAg es positivo se debe solicitar HBeAg y carga viral (DNA VHB).

El estudio serológico de VHC (Virus Hepatitis C) solo se solicitará en embarazadas de riesgo (antecedente de uso de drogas, transfusión o trasplante; pareja infectada por VHC; infección por VIH o VHB, piercings o tatuajes).

En casos de infección materna por HIV, VHB o VHC. Se tienen que valorar con la pareja, los riesgos y beneficios de la realización del test invasivo. El procedimiento invasivo de elección será la amniocentesis no transplacentaria.

#### 8.7.1 HIV

El test combinado del primer trimestre parece ser eficaz en mujeres embarazadas infectadas por HIV<sup>119</sup>. Se han descrito pequeñas diferencias en los valores de  $\beta$ -HCG y PAPP-A en las embarazadas infectadas por HIV, que no influyen en el resultado del test combinado del 1º trimestre<sup>120</sup>.

En el test bioquímico del segundo trimestre algunos autores observan un aumento de los niveles de B-HCG<sup>121</sup> y otros una disminución de los niveles de AFP. La estimación de riesgo en el segundo trimestre es controvertida; en algunos estudios hay una sobreestimación del riesgo, y en otros estudios los resultados son similares a los de embarazadas no infectadas por HIV.

Hay pocos datos referidos a la BVC o la cordocentesis.

El riesgo parece ser menor en mujeres en tratamiento con terapia antirretroviral altamente activa (HAART):

1. Un estudio multicéntrico italiano<sup>122</sup> evaluó el riesgo de transmisión del HIV después de técnicas invasivas, cuyos partos fueron entre 1997 y 2003, es decir, después del uso generalizado del HAART. En el grupo de las pacientes con técnicas invasivas, de los 60 recién nacidos viables, sólo 2 tenían la infección neonatal (3,3%). Esta tasa no fue significativamente diferente de la tasa del grupo de embarazadas sin técnicas invasivas que fue del 1,7 %.

2. El grupo Francés del HIV Perinatal incluyó 166 amniocentesis realizadas en 9.302 embarazos simples con feto único. No hubo casos de transmisión vertical en las 81 embarazadas que estaban en tratamiento con HAART<sup>123</sup>.

Sin embargo, en las embarazadas que no reciben terapia antirretroviral, se observa un aumento de la transmisión vertical si se realiza amniocentesis. En las embarazadas con amniocentesis hay una transmisión del 25%

(3/12), en comparación con el 16,2% (343/2113) en las embarazadas en las que no se realiza amniocentesis.

Esta tendencia de mayor transmisión vertical en el grupo de amniocentesis también se observa entre las embarazadas que reciben monoterapia con zidovudina o dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa: transmisión vertical del 6,1% (3/49) en el grupo de embarazadas con amniocentesis, frente al 3,3% (117/3556) en el grupo sin amniocentesis.

La amniocentesis parece segura cuando se realiza con tratamiento antirretroviral altamente activo (HAART), con una carga viral baja y se evita la punción transplacentaria.

No debe realizarse una amniocentesis en una paciente sin serología de HIV, ya que en caso de que sea positiva, se debe recomendar retrasar su realización con el fin de comenzar un tratamiento antirretroviral.

En los casos que han comenzado recientemente tratamiento con HAART, después de 2 semanas de tratamiento, es posible la realización de la amniocentesis.

Hay que considerar el tratamiento con Zidovudina intravenoso durante la amniocentesis, sólo en las mujeres que no están en tratamiento con HAART y cuya realización no se puede evitar o posponer. Se recomienda mantener tratamiento con HAART después de la amniocentesis **119**.

Hay que desaconsejar la BVC cuando pueda ser sustituida por la amniocentesis, porque se supone que es mayor el riesgo de contaminación de sangre materno-fetal en la BVC, aunque todavía no se conoce el riesgo de transmisión vertical de la BVC.

#### 8.7.2 HEPATITIS B

El riesgo de transmisión vertical de la Hepatitis B no se incrementó con la amniocentesis según los resultados de dos estudios de pequeño tamaño muestral y en un estudio longitudinal prospectivo<sup>124, 125, 126</sup>.

El riesgo de transmisión vertical parece bajo, sobre todo si se evita la punción transplacentaria.

El riesgo puede incrementarse en los casos de mujeres con HBeAg positivo<sup>120</sup>.

La evaluación de HBeAg y la carga viral (HVB DNA) en la madre pueden servir para evaluar mejor el riesgo de transmisión vertical.

En los casos de mujeres HBeAg positivo y carga viral positiva, en punción transplacentaria inevitable o amniocentesis del tercer trimestre, se administrará Ig específica VHB post-procedimiento (600 UI i.m. en dosis única, antes de 24 horas).

En otros procedimientos como la BVC o la cordocentesis, de momento no hay datos para saber el riesgo de transmisión vertical de la hepatitis B.

### 8.7.3 HEPATITIS C

No se puede establecer el riesgo de transmisión vertical, porque no hay evidencia, y no puede ser excluido totalmente<sup>127</sup>.

Se sabe que la carga viral, y la co-infección con el HIV, aumentan el riesgo de transmisión vertical.

## **8.8 CONSENTIMIENTOS INFORMADOS EN TÉCNICAS INVASIVAS**

En la indicación de cualquier tipo de Técnica invasiva se debe informar de forma personalizada a la embarazada/pareja de los beneficios y riesgos de la misma, oral y por escrito, recabando la aceptación ó rechazo de la misma tanto en la Historia Clínica como en la Aplicación del Programa de Cribado (*Anexo X: Modelos de Consentimiento Informado en Biopsia Velloso Corial y Amniocentesis*).

## **9. Análisis y consejo genético**

### **9.1 FASE PREANALÍTICA**

Consiste en la recepción de muestras y peticiones por el laboratorio de genética:

Requisitos básicos:

- Las muestras, debidamente etiquetadas, se enviarán al Laboratorio de referencia con el consentimiento informado y el volante de petición según el protocolo del hospital.
- En el volante de petición constarán los datos demográficos de la embarazada, el nombre y la unidad de procedencia del profesional solicitante así como los datos clínicos que faciliten la orientación y realización del estudio.

Condiciones de las muestras:

#### **9.1.1 VELLOSIDAD CORIAL**

Se enviará en un contenedor estéril, con tapón de rosca, a temperatura ambiente. El envío se realizará antes de 24 horas.

Es necesario al menos 30 mg de vellosidades para el estudio citogenética

#### **9.1.2 LÍQUIDO AMNIÓTICO**

Se enviará en contenedor estéril, a temperatura ambiente. El envío se realizará antes de 24 horas.

Se remitirán 15-20 cc para el cultivo y 4 cc para la técnica rápida. Si se realizan los dos estudios en el mismo laboratorio no hay que fragmentar la muestra.

Si además del estudio cromosómico se va a realizar estudio molecular es necesario remitir 4-6 cc para obtener DNA del líquido sin cultivar.

También se puede extraer DNA del cultivo.

La elección de una u otra técnica depende de la cantidad de DNA necesario, y de la urgencia del resultado.

### 9.1.3 SANGRE DE CORDÓN

Para el estudio cromosómico debe remitirse 1cc en jeringa con heparina de litio.

Para estudios moleculares debe remitirse la misma cantidad en tubo con EDTA.

Para otros estudios consultar con el laboratorio.

## 9.2 FASE ANALÍTICA

### 9.2.1 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO

Las técnicas rápidas no sustituyen al cariotipo pero dan un resultado rápido de las trisomías 21, 18 y 13 así como de las aneuploidias de los cromosomas X/Y.

Se realizarán en los laboratorios designados

### **FISH**

Se utilizan sondas de secuencia única y centroméricas marcadas con fluorescencia que, mediante un proceso de hibridación con el ADN de los núcleos fijados en un porta, nos permiten ver el nº de señales que corresponden a cada cromosoma que estudiamos Para su realización no es necesario cultivar la muestra.

### **QF-PCR**

Se trata de una PCR (Reacción en cadena de Polimerasa) cuantitativa fluorescente que permite también detectar las anomalías cromosómicas numéricas más frecuentes. Esto se realiza mediante amplificación de marcadores polimórficos de los cromosomas 13,18,21,X e Y, y análisis de los fragmentos en un secuenciador.

Para su realización es necesario previamente extraer DNA.

A pesar de que la QF-PCR tiene un menor coste y mayores posibilidades de automatización que el FISH la elección de la técnica a realizar debe tener en



cuenta también las condiciones, capacidades y experiencia de cada laboratorio.

La fiabilidad de las dos técnicas es similar y su nivel de detección es prácticamente del 100% lo que permite la toma de decisiones sin esperar al resultado del cultivo<sup>128,129,130,131,132</sup>.

## 9.2.2 ESTUDIOS CROMOSÓMICOS Y/O GENÉTICOS

### Cariotipo en líquido amniótico

Se realiza el cultivo de LA en dos frascos con medio de cultivo, vigilando el crecimiento hasta que se considera que hay un número de mitosis adecuado para su estudio. Este proceso dura 10-15 días.

A partir de ese momento se sacrifica el cultivo con técnicas convencionales para obtener cromosomas y se procede a su tinción, bandeo y estudio al microscopio. Se analizan unas 20 metafases entre los dos cultivos.

### Cariotipo en vellosidad corial

Se procede a la limpieza de la muestra para separar las vellosidades de la sangre, decidua y moco cervical.

.

Se realiza un cultivo a largo término que genera células procedentes del mesénquima vellositario, desmenuzando la vellosidad, procediendo a su siembra y manteniéndolo en cultivo durante 7-15 días. Se vigila su crecimiento hasta el sacrificio y se realizan posteriormente las técnicas que permiten el estudio cromosómico.

Como en el líquido amniótico debe realizarse un estudio de unas 20 metafases.

La realización del estudio citogenético en vellosidad corial tiene la ventaja sobre el líquido amniótico de su precocidad, pero su manejo en el laboratorio es más complejo y requiere más tiempo para su procesamiento y mayor experiencia. Los cromosomas pueden ser de menor calidad y puede darse con mayor frecuencia la presencia de un mosaicismo confinado a la placenta.

## ESTUDIOS MOLECULARES

Se realizarán cuando la embarazada y/o la pareja sean portadores ó afectados de una enfermedad genética conocida. ó cuando exista sospecha clínica de que el feto padece una enfermedad genética.

Debe valorarse en consulta de consejo genético que el estudio sea posible realizarlo y la necesidad de estudio a los progenitores.

Para su realización es necesario DNA que puede obtenerse de:

- Vellosidad corial.
- Células de líquido amniótico sin cultivar.
- Células de líquido amniótico cultivado.
- Sangre fetal.

Cuando exista riesgo de transmisión de una enfermedad recesiva ligada al X, puede realizarse diagnóstico de sexo fetal en sangre materna (extracción de sangre en las semanas 7 y 9). Esto nos evita realizar técnicas invasivas innecesarias, si el feto fuera femenino<sup>133,134,135</sup>.

Se realizarán en los laboratorios designados ó en centros de referencia<sup>136,137,138</sup>.

### **9.3 FASE POSTANALÍTICA**

El informe del resultado debe identificar correctamente a la embarazada, indicando que se trata de un análisis fetal.y además el tipo de muestra, las semanas de gestación y la metodología utilizada.

Para el resultado,se utilizará la nomenclatura ISCN vigente, (actualmente ISCN 2009/2013) en estudios cromosómicos y del HGVS para los estudios moleculares.

Es imprescindible una interpretación adecuada del resultado tanto biológica como clínica indicando el nombre del síndrome, caso de conocerse y sus implicaciones.

Se indicarán los estudios complementarios cuando sean necesarios, así como estudios familiares y consejo genético.

La información debe darse tanto al clínico peticionario y/o responsable del seguimiento de la embarazada y/o pareja.

Se ofrecerá consejo genético a la embarazada y/o pareja por un profesional capacitado.

#### **9. 4. CALIDAD**

Deben existir manuales de procedimientos en los laboratorios de genética que garanticen la calidad de los procesos y resultados. Se realizarán los controles de calidad nacional de la AEDP y europeo EQA para estudios cromosómicos y EMQN para estudios moleculares.

Se realizarán los procedimientos de acreditación según la normativa vigente, así como se garantizará la formación continuada de los profesionales implicados<sup>139,140,141</sup>.

## **10.ECOGRAFÍA MORFOLÓGICA**

### **DEFINICION**

Es aquella ecografía realizada en cualquier momento del embarazo que tenga como finalidad el estudio anatómico y funcional del feto, teniendo en consideración la expresividad de las estructuras fetales en las diferentes etapas del desarrollo. También incluye la realización de la biometría fetal como información del adecuado crecimiento intrauterino y búsqueda de marcadores de cromosomopatías.

### **10.1 INFORMACIÓN A LA EMBARAZADA**

Esta información será ofrecida a la embarazada en el momento de solicitar la citación, bien sea tras la realización de la primera ecografía, bien en las citas de control con la matrona o el ginecólogo. Según la edad gestacional se informará de las limitaciones propias de la exploración.

- a. Es una prueba que se oferta a todas las embarazadas.
- b. La finalidad es diagnosticar el correcto desarrollo y crecimiento del feto.
- c. La exploración en sí no es perjudicial para la madre ni para el feto.
- d. Esta prueba no puede diagnosticar absolutamente todas las patologías.
- e. La visualización del feto por los padres suele ser una experiencia positiva para la mayoría de las parejas.
- f. La prueba se realiza por vía abdominal aunque en algunas ocasiones pueda recurrirse a la vía vaginal para una correcta observación de determinadas estructuras fetales.
- g. La duración de la exploración completa suele ser de unos 20-30 minutos.
- h. En determinados casos puede ser necesario repetir la exploración por circunstancias como una edad gestacional no adecuada para esta exploración, una posición fetal poco propicia para la correcta exploración o una constitución materna que dificulte la observación.

- i. Una vez finalizada la prueba recibirá información correspondiente que en la mayoría de los casos será de normalidad.
- j. Si el resultado no es normal recibirá asimismo la información detallada de los hallazgos, diagnósticos de sospecha, posibilidades terapéuticas. Si se sospecha que puede tener asociación con alteraciones cromosómicas se recomendará la realización de estudios invasivos para obtener información del cariotipo fetal.
- k. Si los hallazgos no son del todo concluyentes o presentan complejidad es posible que sea remitidos a un segundo especialista o a otro centro con más experiencia en determinadas patologías fetales.
- l. En todo caso la pareja es libre para decidir si se somete a la prueba.

## **10.2 CITACIÓN DE LAS GESTANTES**

Las embarazadas estarán citadas bien en el momento de la ecografía del primer trimestre ó directamente en la unidad en casos de captación tardía, pruebas complementarias realizadas, ecografías especiales, etc.

La citación tendrá en cuenta la edad gestacional determinada por la ecografía del primer trimestre y se programará para fechas entorno a la semana 20 (18-21 semanas).

Los tiempos de exploración deberán ser, según diferentes departamentos y sociedades, de:

- ✓ 30´ para embarazo simple
- ✓ 45´ para embarazo múltiple

## **10.3 PROCEDIMIENTO DE REALIZACIÓN**

### **10.3.1 EDAD GESTACIONAL**

Esta ecografía morfológica estándar se realiza entre la 18 y 21 semanas.

Es cierto que los nuevos equipos pueden ofrecer una resolución óptima que en determinados casos se pueda conseguir una evaluación adecuada del feto antes de la semana 18, pero se deberá proceder con prudencia ya que determinadas estructuras, sobre todo intracraneales, no han alcanzado su mejor expresión ecográfica.

### 10.3.2 VÍA DE EXPLORACIÓN

En condiciones normales la exploración se realizará por vía abdominal.

En algunos casos la observación de la cabeza fetal sobre todo u otras estructuras fetales, la localización placentaria o la observación de modificaciones cervicales precisarán un estudio por vía vaginal.

### 10.3.3 CONDICIONES Y CALIDAD DE LA EXPLORACIÓN

Es conveniente dejar reflejado en el informe estos condicionantes que incluyan colaboración de la paciente y datos constitucionales de la embarazada que puedan tener reflejo en el resultado de la exploración.

### 10.3.4 LIMITACIONES DE LA EXPLORACIÓN

Es esencial que la mujer y/ la pareja sean informados de que no todas las anomalías pueden ser identificadas y de qué factores pueden interferir en una correcta exploración.

<b>Factor</b>	<b>Explicación</b>
Edad gestacional	Algunas alteraciones no son detectables hasta etapas avanzadas y otras no tiene expresión si el estudio se hace muy pronto.
Posición del feto	Una posición del feto en dorso anterior o en forzada flexión no es adecuada para la exploración.
Índice de masa corporal materno	Un IMC elevado dificulta la transmisión de las ondas y el resultado es una deficiente imagen.
Presencia de cicatrices y miomas	Pueden distorsionar la transmisión de las ondas y reducir la calidad.
Volumen de líquido amniótico	Tanto el exceso como el déficit de LA puede reducir la calidad.
Gestación múltiple	Pueden afectar a la exploración por superposición de los fetos.

### 10.3.5 OBJETIVOS

- Ofrecer un programa de detección uniforme y de acceso universal.
- Ofrecer información completa y adecuada a la embarazada para que puedan tomar una decisión informada.
- Completar el programa de cribado de cromosopatías del primer trimestre y rastreo en busca de marcadores ecográficos de cromosopatías en este momento de la gestación.
- Determinar el crecimiento fetal.

- Comprobar el correcto desarrollo y la función de los diferentes órganos.
- Detectar anomalías estructurales o funcionales del feto.
- Detectar alteraciones de los anexos fetales (placenta, cordón y líquido amniótico).

El objetivo principal es la detección de una serie de anomalías que:

- Sean incompatibles con la vida o asociadas a una alta morbilidad.
- Puedan beneficiarse de determinados tratamientos prenatales.
- Se beneficien de cuidados neonatales inmediatos.

### 10.3.6 PROCEDIMIENTOS

#### 1. Biometría fetal

La edad gestacional deberá basarse en la establecida por la ecografía de las semanas 11-13<sup>+6</sup>. (CRL hasta los 84 mm. y DBP a partir de los 84 mm. de CRL).

El crecimiento fetal se estimará teniendo en cuenta el tiempo transcurrido entre las ecografías.

2. Comprobación del desarrollo normal de los diferentes órganos fetales, su adecuada distribución, búsqueda de signos directos e indirectos de su funcionamiento o continuidad.

3. Búsqueda y detección o sospecha de anomalías fetales que puedan tener expresión en este momento del embarazo.

4. Búsqueda de marcadores ecográficos de cromosomopatías del segundo trimestre.

5. Búsqueda y detección de anomalías de los anexos ovulares (placenta y líquido amniótico).

### 10.3.7 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Todas las embarazadas tienen derecho a recibir una información completa sobre la finalidad de las exploraciones ecográficas, beneficios, riesgos y posibles implicaciones.

Deben tener presente que:

1. Es un examen minucioso en busca de posibles problemas físicos en el feto.
2. Puede tener repercusión emocional si se detecta alguna anomalía.
3. La ecografía tiene sus limitaciones y puede no detectar todos los problemas presentes o futuros

Las decisiones deben ser informadas, por lo que hay que garantizar que sean respetados los valores, creencias y cultura de la mujer y/o la pareja. Es importante que los profesionales de la salud no influyan en dicha toma de decisiones teniendo cuidado con la forma de comunicación de los hallazgos.

En el momento de la exploración ecográfica entre las semanas 18 y 21 la información sobre anomalías incompatibles con la vida o que conlleven una alta morbilidad puede conllevar la interrupción del embarazo en los plazos legales, por lo que se garantizarán las medidas organizativas necesarias en caso de que la embarazada lo solicite.

Se debe disponer de un único documento de consentimiento informado que sea válido para todas las exploraciones ecográficas, en el que quede reflejada toda la información referente a la técnica de diagnóstico ecográfico: vía de utilización, objetivos de las diferentes exploraciones según la edad gestacional, el equipamiento y la preparación de los diferentes especialistas, así como el tipo de anomalías susceptibles de ser detectadas. (*ANEXO XI: Modelo de Consentimiento Informado en Ecografía Morfológica*).

#### **10.4 SISTEMÁTICA DE LA EXPLORACIÓN**

La finalidad de la exploración se conseguirá mediante una exploración sistemática y rigurosa que contemple la vitalidad, crecimiento y desarrollo anatómico del feto, así como los aspectos físicos y funcionales de los anexos ovulares (placenta, cordón umbilical y líquido amniótico).

Asimismo se evaluarán los marcadores de cromosomopatías que puedan plantear la conveniencia de realizar técnicas diagnósticas invasivas y de



signos de posibles alteraciones estructurales progresivas que puedan ser sospechadas en este momento.

	<b>Estructura</b>	<b>Criterio</b>
<b>1.</b>	Pliegue nucal	Mayor de 6 mm.
<b>2.</b>	Ventriculomegalia	Atrio mayor de 10 mm.
<b>3</b>	Fémur corto	< percentil 5
<b>4.</b>	Intestino ecogénico	Ecogenicidad como hueso
<b>5.</b>	Dilatación de pelvis renal	Diámetro AP: < 20 s : $\geq 4$ mm. 20-29: >5 mm. > 30 s: >7 mm.
<b>6.</b>	Biometría menor de la esperada	Valores menores del percentil 5

Se pueden encontrar variantes de la normalidad que no deben implicar modificaciones en el cálculo de riesgo de cromosopatías previo, como son los quistes de plexos coroideos, la dilatación de la cisterna magna, los focos ecogénicos cardíacos o la arteria umbilical única.

#### 10.4.1 ACTITUD Y VITALIDAD FETAL

- Comprobación de la actividad cardíaca fetal.
- Estática fetal. Situación, posición y presentación fetales.
- Actitud fetal. Observación de movimientos corporales y de extremidades.

#### 10.4.2 BIOMETRÍA FETAL

- Diámetro biparietal (DBP)
- Perímetro cefálico (PC)
- Perímetro abdominal (PA)
- Longitud del fémur (LF)
- Otras medidas opcionales

Obtenidas las medidas se deben confirmar el adecuado y proporcionado crecimiento fetal.

A partir de la semana 24 se procederá a la estimación del peso fetal.

### 10.4.3 ANATOMÍA FETAL

<b>AREA</b>	<b>ESTRUCTURAS</b>	<b>ASPECTOS Y PLANOS</b>
Cabeza y cuello	Cráneo Pliegue nuchal Cerebro: CSP Atrio ventricular Cerebelo	Forma Medir si parece aumentado
Cara	Orbitas Globos oculares Cristalinos Nariz y orificios Labios Mentón	Distancia interorbitaria  Perfil fetal  Vista coronal
Tórax	Corazón: cuatro cámaras tractos de salida Pulmones	Protocolo de exploración
Abdomen	Pared abdominal Ombigo Estómago Trayecto abdominal de la vena umbilical Riñones y pelvis renales Vejiga	Cortes transversos y sagitales  Medir si parecen dilatadas
Columna vertebral	Vertebras y piel	Cortes transversos y sagitales
Extremidades	Brazos Manos (metacarpos en ambas) Piernas Pies (metatarsos en ambos)	Visualizar sin contar y actitud Medir un fémur Visualizar sin contar y actitud
Cavidad uterina	Placenta Cordón umbilical (3 vasos) Líquido amniótico	Posición y aspecto  Volumen subjetivo

## Cabeza

Estudio básico:

- Comprobar la morfología e integridad del cráneo.
- Identificación de las estructuras intracraneales a partir de los 3 cortes básicos: transventricular, transtalámico y transcerebelar.
- Comprobación de la simetría de las estructuras intracraneales, localización de la hoz del cerebro e identificación de la disposición normal del cavum del septum pellucidum y de las astas anteriores de los VL.
- Medición de los ventrículos laterales a nivel del atrio (inferior a 10 mm.) y evaluación de la disposición de los plexos coroideos.
- Evaluación de la cisterna magna (inferior a 10 mm).
- Medición del diámetro cerebeloso transversal e identificación del vermis.
- Identificación del cuerpo calloso y la arteria pericallosa.

## Cara

Identificación de las órbitas y de los globos oculares (cristalinos) y estimación subjetiva de las distancias orbitarias, labios, nariz y perfil facial.

## Cuello

Evaluación del contorno y disposición de las estructuras del cuello

## Tórax

Comprobación de la integridad del contorno.

Evaluación de la estructura y ecogenicidad pulmonar.

## Corazón

- Ecocardiografía básica mediante ecografía bidimensional y aplicación del Doppler color.
- Comprobar la situación y estimación subjetiva del tamaño del corazón en relación al del tórax.
- Análisis de los 5 cortes básicos: cámara gástrica, 4 cámaras, salida de aorta (5 cámaras), salida de la arteria pulmonar y corte transversal a nivel de la V con objeto de constatar:
  - Simetría de los ventrículos y las aurículas.
  - Comprobar la permeabilidad del foramen oval.

- Implantación de las válvulas mitral y tricúspide.
- Integridad del septo interventricular.
- Estimación subjetiva de los diámetros y el cruce de la aorta y la arteria pulmonar y su relación con la tráquea.
- Comprobar la dirección de los flujos en el corte transversal a nivel de la V.
- Comprobar el retorno venoso pulmonar a la aurícula izquierda.
- Comprobar que el ritmo cardíaco es regular y estable y la frecuencia en los límites normales.

### Abdomen

- Confirmación del situs visceral.
- Identificación de las características de la cámara gástrica, hígado y disposición de los vasos intrahepáticos, disposición y ecogenicidad de las asas intestinales e integridad de la pared abdominal.
- Identificación de la inserción fetal del cordón umbilical.
- Evaluación subjetiva de la estructura de la cortical y del parénquima renal y estimación del diámetro anteroposterior de la pelvis renal.
- Identificación de la vejiga urinaria y del trayecto intrapélvico de las arterias umbilicales.

### Diafragma.

Identificación de la integridad en los cortes longitudinales

### Columna vertebral

Identificación de la disposición, osificación e integridad de los diferentes segmentos vertebrales en los 3 planos.

### Genitales externos

#### Extremidades

- Identificación de las 4 extremidades.
- Comprobar la movilidad.
- Confirmar la integridad y disposición de los 3 segmentos de cada una de ellas:
  - Extremidades superiores, apreciar la apertura de la mano y la presencia de los 5 dedos

- Extremidades inferiores, comprobar las características de la planta del pie, de los talones y la orientación del pie con la pierna.

#### 10.4.4 PLACENTA Y CORDÓN UMBILICAL

- Ecoestructura y grosor
- Relación del borde inferior con el OCI para descartar oclusión.
- Evaluar la inserción placentaria del cordón número de vasos.

#### 10.4.5 LÍQUIDO AMNIÓTICO

- Evaluación subjetiva
- Si se sospecha anomalía del volumen proceder a medir la máxima columna vertical o el índice de LA.

Máxima columna hasta la semana 24

<20 semanas: 2-8 cm.

>20 semanas: 2-10 cm.

Índice de LA a partir de la semana 24

Normal 5-25 cm

Oligoamnios si <5cm.

Polihidramnios si >25 cm.

#### 10.4.6 MARCADORES DE ANOMALÍAS EVOLUTIVAS

- Intracraneales de Defecto Tubo Nerural (DTN): signos de la banana y del limón.
- De anomalía intracraneal: ventrículos laterales o cisterna magna >9 mm.
- De cardiopatía: discordancia en 4 cámaras, grandes vasos o alteraciones del ritmo.
- Ausencia de cámara gástrica.
- Dilatación intestinal marcada.
- Hiperrefringencia intestinal.
- Pielectasia.
- Volumen de líquido amniótico.

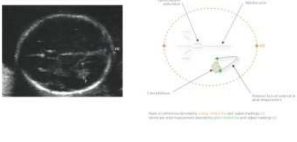
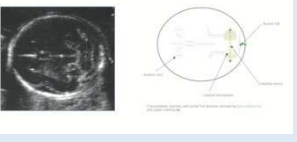
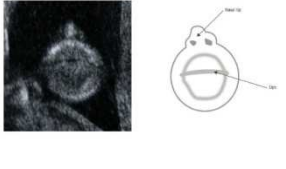
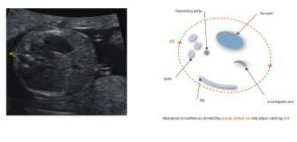


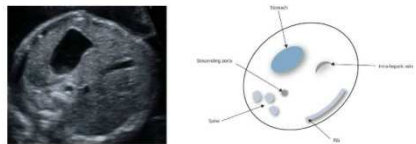
### **10.5 ALMACENAMIENTO DE INFORMACIÓN ECOGRÁFICA**

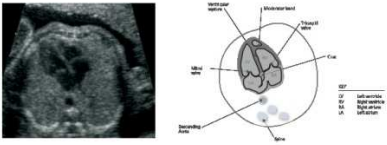
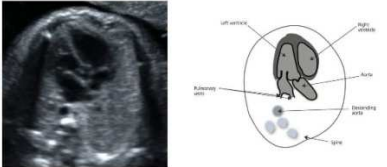
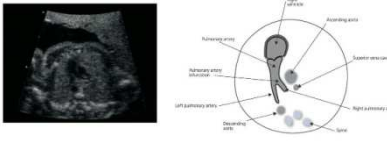
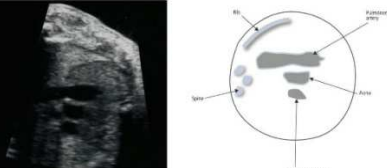
Se deben recoger imágenes y medidas e incluirlas en la historia clínica que deberían contener los siguientes cortes:

### 10.5.1 ESTRUCTURAS ANATÓMICAS A EVALUAR

<b>AREA ANATÓMICA</b>	<b>ESTRUCTURA</b>	<b>VISTA</b>
<b>CABEZA Y CUELLO</b>	Cráneo	Forma
	Cuello y pliegue nucal	Subjetivo
	Cerebro: - cavum septum pellucidum - atrio ventricular - cerebelo	
<b>CARA</b>	Labios Perfil de la cara	Corte Coronal Sagital
<b>TÓRAX</b>	Corazón - Corte de 4 cámaras - Tractos de salida	
	Pulmones	
<b>ABDOMEN</b>	Estómago y porción intrahepática de la vena Diafragma	Transverso y sagital
	Pared Abdominal	Transverse
	Intestino	
	Pelvis renales	Transverso
	Vejiga	Sagital y transverso
<b>COLUMNA</b>	Vértebra	Sagital y
	Piel	transverso
<b>EXTR. INFERIOR</b>	Muslo-pierna Fémur Pies y metatarsianos (derecha e izquierda) Actitud de los pies	Longitud
<b>EXTR. SUPERIOR</b>	Brazo-antebrazo Manos y metacarpianos (derecha e izquierda)	Visible

### 10.5.2 IMÁGENES Y MEDIDAS REGISTRADAS Y ALMACENADAS

1.	Circunferencia cefálica y medida del atrio del ventrículo lateral	<p>Head circumference and ventricular atrium</p> 
2.	Corte suboccipito-bregmático y medida del diámetro transverso cerebeloso	<p>Transcerebellar diameter (TCD) and nuchal fold (NF)</p> 
3.	Corte coronal de los labios y punta de la nariz	<p>Lips and nasal tip</p> 
4.	Circunferencia abdominal	<p>Abdominal circumference (AC)</p> 
5.	Longitud del fémur	<p>Femur length (FL)</p> 
6.	Vista sagital de la columna incluyendo el sacro y la piel	<p>Longitudinal spine</p> 
	El pliegue nuchal y las pelvis renales se miden sólo si parecen aumentadas	
	Situs y lateralidad	<p>Situs/laterality</p> 

	Corte de 4 cámaras	<p>Four chamber heart view</p> 
	Aorta y tracto de salida ventrículo izquierdo	<p>Aorta/left ventricular outflow tract</p> 
	Pulmonar y tracto de salida ventrículo derecho	<p>Pulmonary/right ventricular outflow tract</p> 
	Corte de 3 vasos	<p>Three vessel view (3VV)</p> 

### 10.5.3 INFORME DE RESULTADOS

El modelo de informe deberá incluir:

- Hoja de consentimiento informado firmada
- Información sobre las estructuras anatómicas identificadas según el protocolo establecido.
- Vistas, no vistas, anómalas o insuficientemente vistas o no examinadas.
- Mediciones tomadas.
- Anomalías sospechadas.
- Explicaciones dadas.

Otras citas para nuevos estudios



- Citación para segundas opiniones
- Derivación a otros centros
- Datos identificativos del ecografista

#### Consideraciones generales

- El ecografista es responsable del informe.
- El informe es un documento que forma parte de la historia clínica.
- Deben ser correctamente identificados.
- Deben obtenerse imágenes de hallazgos anormales que se describan en el informe
- El informe debe ser legible y comprensible
- Emplear frases como:
  - Los hallazgos ecográficos son normales
  - No se han detectado anomalías:

#### 1.- Normal

Programar para ecografía de III trimestre

#### 2.- Incompleto

Repetir ecografía de II trimestre en un plazo máximo de 1-2 semanas

#### 3.- No concluyente con sospecha de anomalía

Es el caso de anomalías transitorias o presencia de marcadores de anomalías no visibles en este momento

*Modelo de informe de ecografía morfológica (Anexo XII)*

## **11.RESULTADOS PERINATALES: PROCESO DE CIERRE DE CASOS DEL PROGRAMA**

Este proceso permite obtener los datos de resultados del Programa a diferentes niveles:

### **11.1 REGISTRO DE DATOS PERSONALES**

Datos del Nacimiento/Interrupción/Aborto Espontáneo:

Se refleja la fecha en el que se ha producido el fin del embarazo.

En un futuro existe la posibilidad de registrar también el número de nacimiento, actualmente reflejaremos en este campo el CIC del Recién Nacido.

#### **11.1.1 DATOS DE PESO Y SEXO**

Se deben reflejar en todos los casos salvo en los restos abortivos/abortos espontáneos en los que normalmente es difícil de constatar y en los casos perdidos.

#### **11.1.2 DATOS DE CARIOTIPO/FENOTIPO**

En la mayoría de los casos no se conoce este dato, ya que el 95% de los recién nacidos son normales fenotípicamente.

- a) En los Recién nacidos con cribado negativo y fenotipo normal se reflejará Normal
- b) En los Recién nacidos con cribado negativo y otra Anomalía Congénita detectada sin técnica invasiva: se pondrá no valorado. En caso de tener técnica invasiva se reflejará su resultado.
- c) En los casos en los que se ha detectado bien prenatal ó postnatalmente una cromosopatía, se marcará Anormal y se elegirá del desplegable la anomalía cromosómica (T21, T18, T13, Turner, T sexuales, Otras cromosopatías, se contabilizarán también las anomalías cromosómicas balanceadas.

Estos datos son los que usa el aplicativo informático para calcular la Sensibilidad y Especificidad del Programa.

### 11.1.3 DATOS DE CONFIRMACIÓN DEL RESULTADO PERINATAL

Estos datos permiten conocer el número de casos con resultado válido de cribado y los que han sido revisados y cerrados.

#### a) Cribado finalizado y completo:

No: cuando no se ha finalizado el proceso de cribado. En los casos en los que no se ha realizado alguna de las pruebas del cribado (bioquímica, TN). También en los casos en los que el cribado es positivo y no se ha realizado la prueba de confirmación diagnóstica (Técnica Invasiva). Hay que tener en cuenta que el proceso de cribado no finaliza con la prueba de cribado sino con la confirmación diagnóstica en caso de que esta sea positiva y/o con el resultado al nacimiento en caso de que esta sea negativa.

SI: cuando el riesgo está calculado y validado en caso negativo. Cuando la prueba de confirmación diagnóstica en caso positivo se ha realizado y hay un resultado.

Hay personas que siendo su riesgo negativo se pueden hacer una Técnica Invasiva. En estos casos también el cribado está finalizado y completo.

No valorado: se reserva a los casos de pérdida de su trayectoria, no reflejado ni en el proceso de cribado ni en la Historia Clínica (p.e. se va a otra CCAA).

#### b) Caso cerrado:

No: No se ha producido el fin del embarazo (nacimiento/ive/aborto) o pendiente de revisar.

SI: Hay constancia del fin del embarazo

No valorado: este item no debe figurar cuando se han revisado todos los casos. Sale por defecto y nos sirve para listar los casos pendientes de cierre.

#### c) AP/necropsia:

No: Si no consta (sólo en RN muertos, IVE).

Si: Si consta en esos casos. Hay que tener en cuenta que la AP puede demorarse más de 3 meses.

No valorado: en RN vivos (sale por defecto).

#### 11.1.4 DATOS DEL RESULTADO DEL FIN DEL EMBARAZO

##### a) Parto:

RN vivo y sano: 95% de los casos

RN vivo con Defectos Congénitos: En caso de detectarse una anomalía congénita independientemente del cribado (pe. Labio leporino, defecto del tubo neural, etc

RN muerto sin Defectos Congénitos: 95% de los casos de mortinatos

RN muerto con Defectos Congénitos: En caso de detectarse una anomalía congénita independientemente del cribado (pe. Labio leporino, defecto del tubo neural, etc

Otros: Se reserva para las pérdidas de los casos.

##### b) Aborto

Espontáneo: ocurre mayoritariamente en el primer trimestre del embarazo, se asocia a cribado no completo. El aplicativo en los Abortos espontáneos suspende el cribado para que este no permanezca sin cerrar.

IVE: Interrupción Voluntaria del Embarazo, independiente de causa. Es importante reseñar, en caso de no ser debido a Anomalía Congénita la posible causa (por ejemplo: inicio de quimioterapia por la gestante).

Secundario a técnica: Es el producido en el plazo de hasta 30 días post-técnica invasiva.

Otros: Se reservan para las pérdidas de los casos

Hospital

Se constatará el Hospital dónde se ha atendido el final del embarazo (RN/IVE/Aborto Espontáneo).

Anomalías congénitas confirmadas

Se utilizará la clasificación propuesta por la red europea de vigilancia de anomalías congénitas EUROCAT, pudiéndose reflejar todas aquellas que consten en la exploración del RN y/o necropsia. En caso de no haber necropsia en un feto malformado se constatarán las diagnosticadas por ecografía morfológica, si bien se reflejará en comentarios (ha sido por ECO).

Resumen y esquema el proceso de cierre de casos en *Anexo XIII Proceso de cierre de casos*

## **11.2 PROCESO PARA CIERRE DE CASOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN**

Para asegurar que todos los datos son de alta calidad, se esperará a cerrar los casos de cribado al menos 2 meses posteriores a la Fecha Probable de Parto.

Los casos pueden ser cerrados por usuarios autorizados, con un control de calidad desde el Centro de Prevención.

Se obtendrán listados del aplicativo, a través de búsquedas avanzada: Id paciente, Id cribado, fechas de intervalo, caso cerrado = No / No valorado

### **11.2.1 CIERRES AUTOMÁTICOS**

a) Recién Nacidos con cribado negativo: Dado que > 95% de estos casos serán normales se realiza un cruce entre:

- Registro de altas hospitalarias por parto
- Recién nacidos, incluyendo fecha de nacimiento, peso, sexo, CIC del RN, hospital y episodio de ingreso, consulta externa, urgencias en los 2 meses posteriores al nacimiento.
- La clave de cruce es el CIC de la madre y del RN

b) Todos los casos de Recién Nacidos que no tienen ningún episodio posterior hospitalario se cierran automáticamente con inclusión en los datos perinatales de: cribado completo, cierre=si, peso, sexo, Fecha de Nacimiento, fenotipo=Normal y hospital de parto. Esto supone alrededor de 1.200 partos/mes.

### 11.2.2 CIERRES MANUALES

- a) Cribado positivo: se comprobará la Técnica Invasiva y se revisará la Historia Clínica de la madre, Recién Nacido y/o IVE.
- b) Recién Nacido con episodio posterior al nacimiento (2 meses) de Urgencias, ingreso, consulta externa ó prueba complementaria. Se revisará la historia para valorar si hay anomalías y se cerrarán los casos codificando estas en caso de haberse registrado. Se detectan anomalías en un 2-4% de los Recién Nacidos, incluidas estructurales y cromosómicas. Se sigue procedimiento EUROCAT.
- c) Rechaza cribado: todos estos casos se registrarán revisando las historias de madre y recién nacido/feto.

### 11.2.3 PÉRDIDAS DE CASOS

Se considerarán pérdidas:

Los cribados en los que no se encuentra episodio de fin de embarazo en la historia clínica de la madre. Estos casos pueden haber tenido un episodio en la red privada, para lo que se consultará en la Base de Recién Nacidos. En caso de no encontrarse ningún episodio se valorará si el cribado es completo o no, se cerrará el caso (SI) y se pondrá en Parto y ó Aborto: Otros. Se reseñará en comentarios en el aplicativo la pérdida.

Si conocemos el parto pero no se encuentran datos del recién nacido el apartado partos se elegirá la opción "otros" y en el apartado anomalías la pestaña "no valorado".

Si por el contrario no conocemos datos del parto ni del recién nacido no marcaremos la casilla "partos" ni "abortos" dejando sin rellenar el apartado resultados. En el apartado anomalías seguiremos seleccionando la pestaña "no valorado".

## **12.MONITORIZACIÓN Y EVALUACIÓN DEL PROGRAMA**

Se evaluará el programa a través de los siguientes indicadores. Estos indicadores se obtienen de la base de datos del Programa a través del SsdwLab6.

### **INDICADORES**

#### **12.1 COBERTURA Y ACEPTACION**

##### COBERTURA TOTAL DEL CRIBADO

Nº de mujeres que realizan el cribado/ Nº total de embarazos

Proporción de mujeres que realizan el cribado cada año en la CAPV

##### COBERTURA DE CRIBADO DEL PRIMER TRIMESTRE

Nº de mujeres que realizan el cribado antes de la semana 14/ Nº total de embarazos

Proporción de mujeres que participan en el cribado de primer trimestre cada año en la CAPV.

##### COBERTURA DE CRIBADO DEL SEGUNDO TRIMESTRE

Nº de mujeres que realizan el cribado después de la semana 14/ Nº total de embarazos

Proporción de mujeres que participan en el cribado del segundo trimestre cada año en la CAPV

##### PORCENTAJE DE ACEPTACIÓN DEL CRIBADO

Nº de mujeres que rechazan el cribado/ Nº total de mujeres a las que se les oferta

Porcentaje de mujeres a las que se les ofrece el programa y cribado y aceptan participar en él.

## **12.2 INDICADORES DEL PROCESO**

### **PORCENTAJE DE MUJERES CON ALTO RIESGO**

Nº de mujeres con resultado de riesgo positivo/ Nº de mujeres cribadas

Proporción de mujeres con un resultado positivo en el cribado

### **PORCENTAJE DE MUJERES CON BAJO RIESGO**

Nº de mujeres con resultado de riesgo negativo/ Nº de mujeres cribadas

Proporción de mujeres con un resultado negativo en el cribado

### **PORCENTAJE DE MUJERES CON ALTO RIESGO PARA TRISOMÍA 21**

Nº de mujeres con riesgo positivo para T21/ nº de mujeres cribadas

Proporción de mujeres con resultado positivo para T21 en el cribado.

### **PORCENTAJE DE MUJERES CON ALTO RIESGO PARA OTRAS ANEUPLOIDÍAS**

Nº de mujeres con riesgo positivo – Nº de mujeres con riesgo positivo para T21 y T13-18/ nº de mujeres cribadas

Proporción de mujeres con resultado positivo otras anomalías en el cribado.

### **PORCENTAJE DE ECOGRAFÍAS CON HALLAZGOS**

Nº de ECO con hallazgo/ Nº total de ECO

Porcentaje de ecografías morfológicas en las que se ha hallado alguna anomalía congénita.

### **PORCENTAJE DE MUJERES CON ALTO RIESGO QUE REALIZAN TÉCNICA INVASIVA**

Nº de mujeres con riesgo positivo/ Nº mujeres que realizan técnicas invasivas.

Proporción de mujeres que se realizan una T.I. cuando en el cribado presentan un riesgo positivo.



#### PORCENTAJE DE MUJERES CON BAJO RIESGO QUE REALIZAN TÉCNICA INVASIVA

Nº de mujeres con riesgo negativo/ Nº mujeres que realizan técnicas invasivas.

Proporción de mujeres que se realizan una T.I. cuando en el cribado presentan un riesgo negativo. (Filtrado por las amniocentesis realizadas por clínica privada que realizan la técnica invasiva por su cuenta).

#### PORCENTAJE DE MUJERES CON ALTO RIESGO QUE RECHAZAN LA TÉCNICA INVASIVA

Nº de mujeres que rechazan realizar T.I./ Nº de mujeres con riesgo positivo en el cribado

Proporción de mujeres que rechazan realizarse la técnica invasiva cuando presentan riesgo positivo en el cribado

#### PORCENTAJE DE AMNIOCENTESIS

Nº de amniocentesis/ Nº total de técnicas invasivas

Porcentaje de mujeres que se realizan una amniocentesis como técnica invasiva por cualquier motivo.

#### PORCENTAJE DE BIOPSIAS CORIALES

Nº de biopsias/ Nº total de técnicas invasivas

Porcentaje de mujeres que se realizan una biopsia corial como técnica invasiva por cualquier motivo.

### **12.3 RESULTADOS**

#### PORCENTAJE DE PÉRDIDAS FETALES TRAS TÉCNICA INVASIVA

Nº de abortos tras técnica invasiva/ Nº total de técnicas invasivas

Probabilidad de perder al feto tras la realización de una técnica invasiva tras cribado.

#### PORCENTAJE DE ABORTOS ESPONTÁNEOS

$\text{N}^\circ$  de abortos espontáneos/  $\text{N}^\circ$  total embarazos

Probabilidad de perder al feto de manera espontánea durante el embarazo.

#### PORCENTAJE DE INTERRUPCIONES VOLUNTARIAS (IVE) POR ANEUPLOIDÍAS (T21, T18 Y T13)

$\text{N}^\circ$  de IVE por aneuploidías/  $\text{N}^\circ$  total de IVE

Proporción de interrupciones de la gestación por feto con aneuploidías entre todas las interrupciones realizadas en el año.

#### PORCENTAJE DE ABORTOS VOLUNTARIOS POR OTRAS ANEUPLOIDÍAS

$\text{N}^\circ$  de IVE por otras aneuploidías (no T21, 13 y 18)/  $\text{N}^\circ$  total de IVE

Proporción de interrupciones de la gestación por feto con aneuploidías que no sean T21, 13 y 18 entre todas las interrupciones realizadas en el año.

#### PORCENTAJE DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS MAYORES

$\text{N}^\circ$  de recién nacidos con diagnóstico de defectos congénitos mayores/  $\text{N}^\circ$  total de recién nacidos

Probabilidad de dar a luz a un RN con defectos congénitos mayores tras cribado.

#### PORCENTAJE DE RECIÉN NACIDOS SIN DEFECTOS CONGÉNITOS MAYORES

$\text{N}^\circ$  de recién nacidos sin diagnóstico de defectos congénito mayores/  $\text{N}^\circ$  total de recién nacidos

Probabilidad de dar a luz a un RN sin defectos congénitos tras cribado.

#### TASA DE FALSOS POSITIVOS

$\text{N}^\circ$  de fetos diagnosticados de T21 (con y sin riesgo)/  $\text{N}^\circ$  total de fetos sin T21

Probabilidad de obtener un feto con riesgo de T21 cuando no presenta ninguna anomalía congénita mayor.

## TASA DE FALSOS NEGATIVOS

Nº de fetos no diagnosticados con T21/ Nº total de fetos con T21

Probabilidad de no diagnosticar a un feto de T21 cuando si presenta esta anomalía congénita.

## SENSIBILIDAD / TASA DE DETECCIÓN

Nº de casos detectados con cribado (que presentan un alto riesgo) y que está presente la T21/ Nº total de embarazos con SD

Probabilidad de que una embarazada obtenga un resultado positivo en el cribado y gestic a un feto afectado de esta cromosopatía.

## ESPECIFICIDAD

Nº de test negativos/ Nº total de embarazos sin cromosopatías (Verdaderos negativos/ Falsos positivos + Verdaderos negativos)

Probabilidad de que un embarazo sano obtenga en la prueba de cribado un resultado de bajo riesgo.

## % DE DIAGNÓSTICO PRENATAL DE T21/T18/T13

Nº de casos de T21/T18/T13 diagnosticados prenatalmente con y sin cribado / nº de casos totales de T21/T18/T13

## VALOR PREDICTIVO POSITIVO

Nº de embarazos con cromosopatías/ Nº de total de test con resultado de alto riesgo (o resultado positivo).

Probabilidad de tener un recién nacido con una cromosopatía si se obtiene un resultado positivo en la prueba.

## VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

Nº de embarazos sin cromosopatías/ Nº de total de test con resultado de bajo riesgo (o resultado negativo).

Probabilidad de tener un recién nacido sano si se obtiene un resultado negativo en la prueba.

PREVALENCIA DE INTERRUPCIONES DE LA GESTACIÓN POR SÍNDROME DE DOWN SOBRE EL TOTAL DE EMBARAZOS AFECTADOS POR EL MISMO

$\text{N}^\circ$  de IVE por SD/  $\text{N}^\circ$  de nacidos vivos con SD

Porcentaje de interrupciones voluntarias del embarazo por SD del total de embarazos (nacidos e IVE) diagnosticados con SD.

TASA DE SÍNDROME DE DOWN

$\text{N}^\circ$  de nacidos vivos por SD+ $\text{N}^\circ$  de IVE por SD/  $\text{N}^\circ$  de embarazos totales

Probabilidad de gestar a un feto con SD.

#### **12.4 DISTRIBUCION DE LOS FACTORES DE RIESGO**

EDAD MEDIA MATERNA

Suma de las edades de todas las mujeres/ $\text{N}^\circ$  total de mujeres

Edad media de todas las mujeres embarazadas cribadas en el programa

PORCENTAJE DE MUJERES > 35 AÑOS

$\text{N}^\circ$  de mujeres > 35 años/  $\text{N}^\circ$  total de mujeres cribadas.

Porcentaje de mujeres embarazadas >35 cribadas en el programa

PORCENTAJE DE MUJERES > 40 AÑOS

$\text{N}^\circ$  de mujeres > 40 años/  $\text{N}^\circ$  total de mujeres cribadas.

Porcentaje de mujeres embarazadas >40 cribadas en el programa

PESO MEDIO

Suma de los pesos de todas las mujeres/ $\text{N}^\circ$  total de mujeres

Peso medio de todas las mujeres embarazadas cribadas en el programa

PORCENTAJE DE FUMADORAS

$\text{N}^\circ$  de fumadoras/ $\text{N}^\circ$  total de embarazadas

Proporción de mujeres fumadoras durante la gestación

#### PORCENTAJE DE DIABÉTICAS

Nº de diabéticas/Nº total de mujeres

Porcentaje de mujeres con diabetes tipo 1 y 2 diagnosticada antes del embarazo.

#### PORCENTAJE DE MUJERES DE RAZA NO BLANCA

Nº de mujeres no blancas/nº total de mujeres

Porcentaje de mujeres embarazadas de otra raza distinta a la blanca

#### PORCENTAJE DE RECHAZOS

Nº de mujeres que rechazan el cribado/Nº total de mujeres

Porcentaje de mujeres que rechazan ser cribadas durante el embarazo.

#### PORCENTAJE DE CRIBADOS SUSPENDIDOS

Nº de cribados suspendidos/Nº total de cribados

Porcentaje de cribados suspendidos por cualquier motivo durante el embarazo.

#### PORCENTAJE DE MUJERES CON ANOMALÍAS EN ANTERIORES EMBARAZOS

Nº de mujeres con anomalías anteriores/ Nº total de mujeres

Porcentaje de mujeres que gestaron anteriormente un feto con anomalías congénitas (acabara en alumbramiento o no).

## **13. SISTEMAS DE INFORMACIÓN**

El Programa constituye un ejemplo de proceso de colaboración multidisciplinar entre niveles asistenciales y entre Centros en el que intervienen los siguientes profesionales y estructuras:

- 120 Matronas de atención primaria: Suponen el primer contacto de la gestante con el sistema sanitario. Su intervención en el proceso es fundamental, ya que es la persona responsable de captar e informar a la gestante, iniciando el Programa
- 6 Laboratorios intermedios: Reciben las muestras de sus centros de salud, realizan las pruebas de control del embarazo y envían las muestras a los laboratorios de cribado
- 5 Laboratorios de referencia de cribado: Reciben las muestras de sus centros de salud, realizan las pruebas de control del embarazo y las pruebas bioquímicas del cribado de toda su área de influencia
- 10 Centros ecográficos: Centralizan la medición ecográfica de la TN, la datación ecográfica del embarazo e informan del riesgo calculado a la embarazada.
- 10 centros de realización de pruebas invasivas, normalmente en los mismos Servicios que realizan las ecografías.
- 3 Laboratorios de genética: Realizan las pruebas genéticas en líquido amniótico.
- 1 Centro coordinador: Responsable de completar y cerrar los episodios así como de coordinar y centralizar la problemática derivada del Programa.
- 1 Coordinador clínico: ginecólogo ecografista encargado de coordinar los Centros ecográficos, obstetras y matronas.
- 1 Comité de evaluación y seguimiento formado por profesionales de las disciplinas implicadas.

Para dar soporte a toda esta organización, es fundamental el papel de los sistemas de información que soportan todo el sistema, de forma que se permita:

- Que todos los profesionales puedan acceder a la información que necesitan.
- Que la comunicación entre los elementos y niveles sea electrónica, garantizándose la seguridad y trazabilidad.
- La utilización de una identificación única de la embarazada (CIC).
- Que se puedan utilizar los circuitos asistenciales normales.

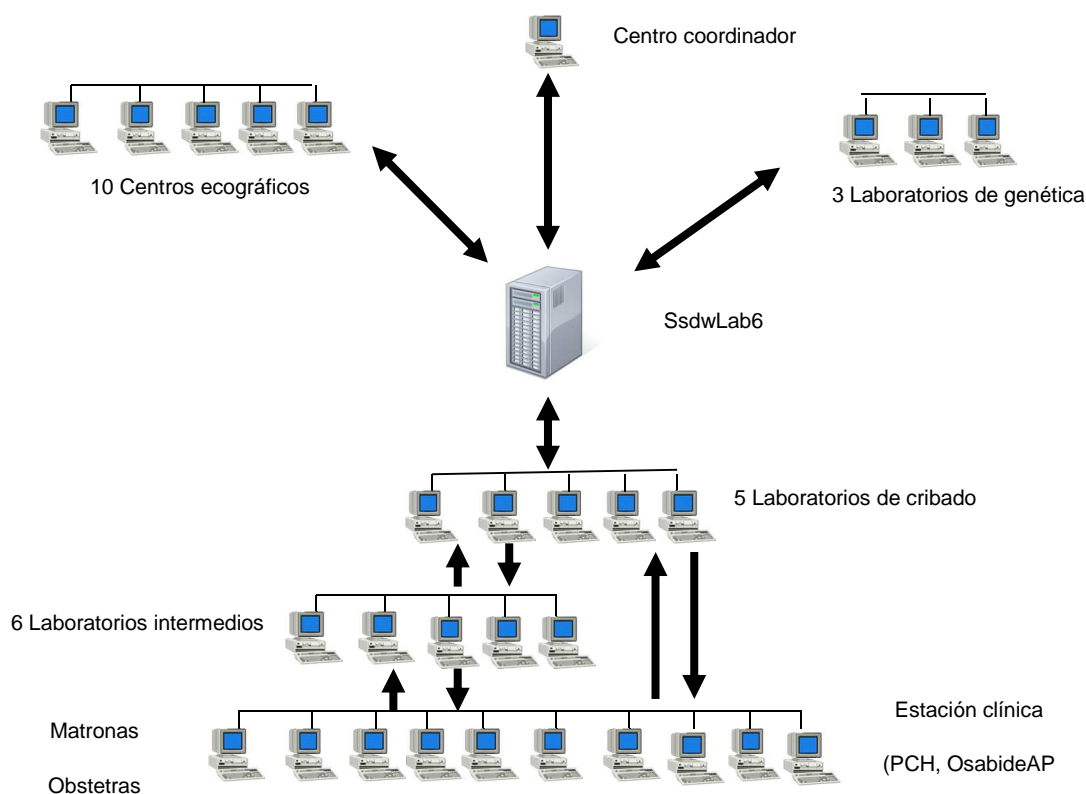


Figura xx. Esquema de los sistemas de información implicados

La figura XX representa los sistemas de información implicados en el Programa y las relaciones entre ellos. A continuación se describen brevemente cada uno de ellos:

**Osabide AP:** Es la estación clínica de AP y en ella la matrona introduce los datos de la embarazada y realiza la solicitud del cribado o anota el rechazo en su caso. Al realizar la solicitud se le presenta un formulario de

cumplimentación obligatoria en el que se deben introducir los datos necesarios.

**Osabide Global/PCH:** Son las estaciones clínicas de AE y en ella la matrona introduce los datos de la embarazada y realiza la solicitud del cribado o anota el rechazo en su caso. Al realizar la solicitud se le presenta un formulario de cumplimentación obligatoria en el que se deben introducir los datos necesarios.

**Omega/PSM:** Es el sistema de información de laboratorios que está implantado en todos los laboratorios de Osakidetza. Recibe electrónicamente las solicitudes de cribado y los datos de la embarazada de los sistemas de petición electrónica mencionados anteriormente.

Una vez recibidas las solicitudes, en el caso de que se trate de un laboratorio intermedio, enviará electrónicamente las peticiones a su laboratorio de referencia de cribado, el cual, una vez realizadas las determinaciones y recibidos los riesgos, se los enviará electrónicamente al laboratorio intermedio para que a su vez se los envíe al solicitante

Omega/PSM, además de gestionar todo el proceso del análisis en el laboratorio, es quien da de alta a la embarazada en el programa SSDwlab.

**Base de datos del registro:** Contiene la información de altas hospitalarias, IVE, abortos y partos. Periódicamente se vuelcan los datos en la aplicación SSDwlab que permiten el cierre automáticos de los casos de recién nacidos normales, lo que permite al Centro coordinador centrarse en el cierre de casos más complejos. Para ello tienen acceso a los visores de información clínica de todos los centros.

**SSDwlab:** Es el software de cribado propiamente dicho y es el centro de todo el proceso. Es un programa adquirido corporativamente por lo que no es dependiente de los reactivos utilizados.

SSDwlab 6 permite:

- Múltiples centros, laboratorios, centros ecográficos, centros de técnicas invasivas y laboratorios de genética.
- Perfiles y roles de usuario adaptables a los diferentes profesionales.



- Pantallas específicas para cada fase del proceso y profesional.
- Entorno web y base de datos SQL server. Capacidad ilimitada de registros y usuarios.
- Estrategias de cribado definibles a nivel global o de centros.
- Completa gestión de las medianas, modificadores y marcadores dicotómicos.
- Control de calidad e indicadores del programa.
- Explotación completa de los datos a nivel global o por centro y con posibilidades de exportación y control por niveles de usuarios.
- Comunicación bidireccional con los sistemas de laboratorio

Los profesionales que interaccionan con SSDwlab vía web son:

- Los laboratorios para validar las pruebas bioquímicas y los datos de la embarazada además del control de medianas y otros indicadores de calidad
- Los ecografistas para introducir los datos ecográficos, completar la información de la embarazada, calcular el riesgo, imprimir el informe de riesgo y anotar a prueba invasiva en su caso. También controlan la calidad de las ecografías a través de las herramientas que provee el programa
- Los genetistas para introducir los resultados y comentarios de las pruebas invasivas.
- El personal del Centro coordinador para el cierre de casos, completar datos y obtener información de seguimiento y evaluación.

La arquitectura de sistemas de información del programa constituye uno de los elementos clave para su éxito ya que permite que a pesar de la complejidad organizativa y las distancias físicas, el Programa sea un todo homogéneo con unas grandes posibilidades de evaluación y seguimiento y por lo tanto de mejora continúa.

## **14. INFORMACIÓN, ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y CONSEJO EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL**

1. Información en el diagnóstico prenatal
2. Aspectos éticos y legales
3. Consentimiento informado
4. Interrupción de la gestación
5. Consejo genético y/o reproductivo
6. Secuencia cronológica

### **14.1 INFORMACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL**

La información es un aspecto fundamental en el diagnóstico prenatal, ya que su correcta transmisión será determinante para poder escoger con precisión la técnica más adecuada<sup>142</sup>. También influirá en la comunicación del diagnóstico y, especialmente, en la toma de decisiones cuando este diagnóstico no sea el esperado.

La Ley 41/2002 de 14 de noviembre regula derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Según esta Ley los pacientes tienen derecho a conocer, con motivo de cualquier actuación en el ámbito de su salud, toda la información disponible. Además, toda persona tiene derecho a que se respete su voluntad de no ser informada.

La información clínica forma parte de todas las actuaciones asistenciales, será verdadera, se comunicará al paciente de forma comprensible y adecuada a sus necesidades y le ayudará a tomar decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad.

El médico responsable del paciente le garantiza el cumplimiento de su derecho a la información y los profesionales que le atiendan durante el proceso asistencial o le apliquen una técnica o un procedimiento concreto también serán responsables de informarle.

Es conveniente que una misma persona sea la responsable de la coordinación de todo el proceso para evitar puntos de vista diferentes que puedan ocasionar conflicto a la pareja<sup>143</sup>.

El profesional de la salud que facilite la primera información sobre diagnóstico prenatal debe explicar a la mujer embarazada las razones por las que es conveniente que el cribado ecográfico-bioquímico se realice en el primer trimestre (más precocidad, más sensibilidad, menos agresividad si es necesario tomar decisiones, etc.). Aún así, se le informará de la posibilidad de practicar el cribado de segundo trimestre si llega después de la semana

Todo el proceso de la información, es confidencial<sup>144</sup>.

El informador tiene que constatar que la mujer y la pareja han tomado la decisión libremente, después de obtener toda la información necesaria, y de haberla pensado con tiempo y serenidad. La información terminará con la decisión de la pareja, firmando el documento de consentimiento o no consentimiento sobre la decisión adoptada.

#### **14.2 ASPECTOS LEGALES<sup>145</sup>**

Partiendo de la idea básica de que una técnica de diagnóstico prenatal es un "acto sanitario", desde el punto de vista jurídico su realización sólo será legítima si se basa en tres pilares:

- Titulación académica adecuada del profesional de la salud que realiza la prueba.
- Capacitación profesional adecuada. El profesional sanitario tiene que tener, además, una preparación suficiente para poder ejecutar aquellas pruebas con unos riesgos, para la madre y el feto, que no excedan aquellos reportados estadísticamente. Si tal acto médico no se hiciera conforme a la *lex artis* y, por lo tanto, se realizara de manera imprudente, son de aplicación los artículos 142 y 158 del Código Penal vigente, si dicha conducta imprudente es grave. En cualquier caso se podría exigir responsabilidad civil por aquellos actos que se apartaran de la *lex artis*.

- Consentimiento de la embarazada. Efectivamente, el "consentimiento informado" no sólo debe considerarse como una necesidad ética, sino también y, muy especialmente, como una exigencia legal, de acuerdo a la Ley 41/2002 –de ámbito estatal- del 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía de la paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Su infracción puede comportar sanciones administrativas, así como la exigencia de responsabilidad civil al profesional.

### **14.3 CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Toda actuación en el ámbito de la salud de un paciente necesita el consentimiento libre y voluntario del afectado, una vez que, recibida la información prevista en el artículo 4 de la Ley 41/2002 de 14 de noviembre y haya valorado las opciones propias del caso.

El consentimiento en procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores se presentará por escrito. La información será verdadera, comprensible, adecuada y le ayudará a tomar decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad.

Esta información deberá incluir tanto el tipo de prueba, con sus complicaciones y riesgos, como las posibles alternativas que se le aconsejen. La gestante, si es mayor de 16 años y no incapaz, deberá prestar su consentimiento de forma personal en los términos antes expuestos. Para las de 16 años y menores o incapaces, el consentimiento deberá prestarlo su representante legal, aunque la persona mayor de 12 años debe ser escuchada (Art. 9 Ley 41/2002).

### **14.4 INTERRUPCIÓN DE LA GESTACIÓN**

En caso de detectar alguna alteración congénita fetal, el profesional sanitario debe informar a la mujer/pareja del pronóstico de esta alteración. Debe informar adecuadamente y con todo el respeto a la mujer/pareja sobre las posibilidades que les ofrece el servicio sanitario en relación con la continuidad del embarazo, o la interrupción de la gestación de acuerdo con los supuestos previstos por la ley<sup>146,147</sup>. En caso de que la mujer se decida por la interrupción de la gestación, se le tendrá que facilitar toda la

información necesaria para el correcto consentimiento informado, que deberá formalizarse por escrito. . La mujer será derivada a un centro sanitario acreditado para la práctica de la IVE. La prestación de la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) es financiada por el Sistema Sanitario Público para todas las mujeres que cumplan las condiciones de la Ley y tengan derecho a la asistencia sanitaria pública. También se pueden utilizar servicios de la sanidad privada pagando el coste de la misma siempre que se cumplan las condiciones exigidas por la Ley

\*Ley Orgánica 2/2010 de 3 de marzo En su artículo 13 expone como requisitos necesarios de la interrupción voluntaria del embarazo:

- Que se practique por un médico especialista o bajo su supervisión
- Que se lleve a cabo en centro sanitario público o privado acreditado
- Que se realice con el consentimiento expreso y por escrito de la mujer embarazada o, en su caso, del representante legal, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002.

La ley permite la interrupción del embarazo:

- A petición de la mujer antes de las primeras 14 semanas de gestación.
- Por causas médicas antes de la vigésimo segunda semana siempre que concurra alguna de estas dos indicaciones: que exista grave riesgo para la vida de la embarazada o que exista riesgo de graves anomalías en el feto.

#### **14.5 CONSEJO GENÉTICO Y/O REPRODUCTIVO<sup>148,149</sup>**

La definición de consejo genético puede variar pero la más admitida es la que afirma que "Consejo genético es el proceso por el cual el paciente o familiar con riesgo de sufrir una patología que se puede heredar es asesorado sobre las consecuencias del proceso, la probabilidad de desarrollarla o transmitirla, y de la forma a través de la que ésta puede prevenirse, evitarse o paliarse".

A esta definición debe añadirse, para adaptarla al diagnóstico prenatal, el asesoramiento sobre aquellos procesos no genéticos, como los infecciosos, teratogénicos e iatrogénicos, que pueden afectar el normal desarrollo fetal.

En este caso, se habla de "consejo reproductivo".

No existe un patrón fijo y predeterminado de como debe ofrecerse un consejo genético y reproductivo, pero está claro que todas las parejas tienen derecho a recibir una información adecuada e independiente de la forma de ver el problema sobre las indicaciones de los procedimientos, sobre las pruebas que se puedan realizar (sus ventajas, inconvenientes y limitaciones), sobre los resultados y sobre el apoyo asociativo existente.

Cuando se haya realizado un diagnóstico de una patología, deberá informarse sobre las perspectivas presentes y futuras que en la actualidad pueden ofrecerse al niño, así como de las posibles discapacidades físicas y neuropsicológicas.

#### **14.6 SECUENCIA CRONOLÓGICA**

En este apartado se analizan, de forma sintética, la conducta a seguir en cada una de las cinco etapas del diagnóstico prenatal, acentuando en la práctica generalmente aceptada y en las recomendaciones ante situaciones potencialmente conflictivas.

##### **14.6.1 INFORMACIÓN**

La información sobre los riesgos individuales de la pareja (o de cada uno de sus miembros) para concebir un hijo con defecto congénito, así como las posibilidades actuales de prevención y diagnóstico prenatal, debe formar parte de los contenidos de consulta preconcepcional y también de las explicaciones proporcionadas al inicio de cualquier embarazo.

En líneas generales, la información proporcionada se modula en función de la edad gestacional, de los antecedentes personales y familiares de los progenitores y también, aunque en menor medida, de la edad de la embarazada.

El riesgo preconcepcional se evalúa en función, fundamentalmente, de la edad de los progenitores, de sus antecedentes personales (otro hijo afectado, translocación equilibrada de los padres, etc.) o familiares (familiares de primer grado afectados) y, también, de su entorno ambiental.

El riesgo durante la gestación se calcula (índice de riesgo) en función de los factores antes mencionados, y también según el resultado de las pruebas de cribado, fundamentalmente el cribado bioquímico y el ecográfico. Debe incidirse en las ventajas del cribado combinado (ecográfico y bioquímico) del primer trimestre. En el supuesto de que la gestante iniciara tarde el control de su embarazo, se le orientará hacia el cribado del segundo trimestre.

Debe señalarse que, hoy por hoy, el diagnóstico definitivo de la presencia o ausencia de alteraciones cromosómicas en el feto se establece únicamente mediante la realización de una prueba invasiva que permite determinar su cariotipo.

Así, pues, la información facilitada debe incluir la enumeración de las diferentes técnicas de detección (cribado bioquímico y ecográfico), así como una explicación razonada sobre cuál es la técnica más aconsejable en el caso particular de la pareja consultante (consulte el apartado de indicaciones) y posibles riesgos de estas técnicas<sup>150</sup>.

En todo caso, la información debe ser clara, completa, comprensible, continuada y adaptada a las características personales (idiosincrasia, cultura, etc.) de la gestante.

La información médica sobre la enfermedad genética de un determinado paciente, según el Art. 7 de la Ley 41/2002, es siempre confidencial, y no puede ser revelada al resto de miembros de la familia, sin su consentimiento explícito. Sin embargo, el profesional tiene que aconsejar a la mujer afectada que lo comunique especialmente a aquellos miembros por los que esta información es básica para propiciar un adecuado diagnóstico prenatal<sup>151</sup>.

Cuando la mujer manifieste explícitamente su rechazo a las técnicas de diagnóstico prenatal, el profesional, después de asegurarse de que se trata

de una decisión libre e informada, tiene que respetar dicho deseo. Pero no se trata de un obstáculo para solicitar un documento de "no consentimiento".

Con carácter general, debe tenerse en cuenta que, según el Art. 8 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre la mujer puede revocar el consentimiento concedido, en cualquier momento.

#### 14.6.2 INDICACIONES

La indicación de una prueba de diagnóstico prenatal se establece, fundamentalmente, en función de la edad gestacional y de los antecedentes de la gestante.

La estrategia de cribado elegida debe proporcionar una tasa de detección de al menos el 60%, con una tasa de falsos positivos del 5%, aunque, se recomiende alcanzar un 75% de detección, con menos del 3% de falsos positivos.

Se ha considerado que el test combinado bioquímico-ecográfico de primer trimestre es el que ofrece, en este momento, las ventajas más grandes, y el que se deberá recomendar a todas las gestantes.

Por norma general, ante una gestante con plena capacidad de decisión, debe prevalecer su voluntad una vez la gestante ha estado suficientemente informada por el profesional sanitario correspondiente, que se ha asegurado de que ha entendido todo lo que le ha explicado.

En general, no debe realizarse una prueba invasiva de diagnóstico prenatal si no existe una indicación estrictamente médica. Excepto en el caso de enfermedades ligadas al sexo, la petición de una prueba de este tipo con el único objetivo de conocer el sexo fetal tiene que ser rechazada.

Sólo en casos excepcionales (requerimiento judicial, situaciones patológicas severas, etc.) se atenderá la petición para llevar a cabo una prueba prenatal de paternidad.

Si existe una indicación médica correcta, debe llevarse a cabo la prueba, aunque la pareja manifieste su opinión que el resultado de la prueba sólo



tendrá para ellos un carácter informativo y que, en ningún caso, tomará la decisión de interrumpir la gestación. La pareja tiene derecho a conocer su situación, independientemente de la decisión que tome después.

#### 14.6.3 TÉCNICAS DE CRIBADO E INVASIVAS

Las técnicas de cribado bioquímico debe practicarlas un laboratorio que se ajuste a las normas establecidas por las comisiones de expertos y que facilite la información de manera normalizada, tal como se especifica en el capítulo de técnicas de laboratorio de este protocolo.

Las técnicas ecográficas de diagnóstico prenatal (en especial, la medida de la TN y la ecografía morfológica de las 18-20 semanas) tienen que ser realizadas solamente por personal entrenado, que tiene que contar con la infraestructura tecnológica y el entorno sanitario adecuado tal como se describe en el capítulo de técnicas ecográficas<sup>152</sup>.

Siempre se dará la información del cálculo del riesgo por escrito.

En relación a las técnicas invasivas, la elección del procedimiento técnico a realizar debe hacerse en función de las características objetivas de cada caso (edad de gestación, indicación, etc.) y no condicionarla únicamente a la experiencia técnica del operador. En la actualidad, existen criterios semi-objetivos (número de pruebas realizadas, etc.) para evaluar esta experiencia, tal como se comenta en el capítulo de procedimientos invasivos y citogenética.

Si no se dispone de una experiencia y/o la tecnología adecuada, la gestante debe remitirse a un centro de diagnóstico prenatal con experiencia probada. Esta remisión debe realizarse en función de criterios sanitarios, y no de razones económicas.

Sobre todo en el caso de las técnicas invasivas el operador tiene que mantener una charla informativa con la mujer y la pareja, durante la cual debe reiterarse la razón por la que se practica, los posibles riesgos y las medidas que se deben tomar. Debe tenerse en cuenta que según el Art. 4 de la Ley 41/2002, aunque los profesionales sanitarios responsables de la gestante son quienes están obligados a garantizar el cumplimiento del

derecho a la información de la gestante, los profesionales sanitarios que la atienden durante el proceso asistencial también tienen, por si mismos, la obligación de informar a la gestante del tratamiento o asistencia concreta que le realizarán.

En caso de que la mujer se decida por la interrupción de la gestación, se le tendrá que facilitar toda la información necesaria para el correcto consentimiento informado, que deberá formalizarse por escrito. En carácter general, esta actuación la llevará a cabo el mismo centro sanitario que realiza la prueba invasiva.

Excepcionalmente, en el caso de que el mencionado centro sanitario no la lleve a cabo, la actuación la llevará a cabo el centro sanitario determinado de acuerdo con los criterios de derivación y resolución de estos flujos establecidos. En este caso el centro sanitario de origen, el que realiza la prueba invasiva, llevará a cabo la gestión de la visita y el seguimiento de la resolución del flujo por parte del centro de destino. El centro de destino informará al centro de origen de la resolución del flujo.

Las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal sólo deben realizarse en centros sanitarios que dispongan de la infraestructura adecuada para garantizar a la gestante y a su feto la máxima seguridad posible. Por lo tanto, deben disponer de personal capacitado para realizar las pruebas y resolver cualquier complicación que se derive de ellas.

#### 14.6.4 COMUNICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

La comunicación del diagnóstico (ya sea normal o patológico), además de ser vehiculada por escrito mediante un documento adecuado, tiene que ser efectuada por un profesional sanitario de manera personal y verbal.

Es deseable que el facultativo o facultativa que informe a la gestante sea el profesional sanitario responsable de la gestante, ya que la conoce en globalidad y conoce la idiosincrasia de la pareja. Eso implica una adecuada preparación en este campo. En su defecto, debe solicitar la intervención de la especialista más aconsejable.

Especialmente si se trata de un diagnóstico patológico, la información debe transmitirse de una manera que pueda ser captada y asimilada fácilmente por la mujer y, si lo desea, por la pareja. Es decir, adaptada a sus condiciones personales, y efectuada en términos comprensibles.

En algunos casos, debe retardarse la emisión del pronóstico y de las posibles alternativas hasta que no se hayan realizado las exploraciones complementarias necesarias.

Si se considera necesario, debe proporcionarse ayuda psicológica psiquiátrica especializada y, si fuera necesario, también asistencia social.

En todos los casos, se debe procurar que la gestante tenga un único interlocutor sanitario (para evitar malentendidos o supuestos desacuerdos), y se le deben dar facilidades para consultar una segunda opinión (lista preparada).

Siempre que sea posible, es aconsejable que el especialista de diagnóstico prenatal (ecografista, genetista, etc.) evite tomar decisiones diagnósticas complementarias (prueba invasiva ante un marcador ecográfico de aneuploidía, por ejemplo) y/o terapéuticas sin el conocimiento y la aprobación del obstetra. La conducta contraria sólo es aceptable cuando, debido al carácter de la organización sanitaria o la urgencia del caso, se desee evitar una burocracia excesiva.

El profesional que lleva a la gestante tiene que ser informado, cuanto antes, del diagnóstico patológico, al efecto de poder comunicarle el resultado personalmente y sin perder el tiempo. Sin embargo, y cuando no sea factible (organización sanitaria, presión de la gestante, etc.), es legítimo que el ecografista, el genetista o el especialista cualificado suministre esta información a la gestante.

Los resultados del diagnóstico prenatal deben considerarse confidenciales, de la misma forma que el resto del historial clínico. Cada centro y, en su defecto, cada facultativo debe implementar las medidas adecuadas para limitar el acceso a esta información únicamente al personal autorizado (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal).

#### 14.6.5 TOMA DE DECISIONES POSTERIORES AL DIAGNÓSTICO

Antes de emitir un pronóstico y discutir las posibles alternativas a la mujer/pareja que le permitan tomar decisiones, deben agotarse las posibilidades disponibles para llegar no solamente a un diagnóstico consistente.

El caso debe ser estudiado por los especialistas implicados (genetista, ecografista, obstetra, neonatólogo, etc.), si es posible dentro del contexto de un Comité de Defectos Congénitos. El objetivo es ponderar el resultado de las pruebas realizadas y evaluar los riesgos y las ventajas de las posibles decisiones y alternativas<sup>153</sup>.

La información facilitada a la mujer/pareja tiene que ser, como siempre, comprensible, clara, completa y adecuada a las características personales de los consultantes. Esta información debe permitirles tomar una decisión libre y adecuada a sus necesidades y creencias.

Esta información se dará en el contexto del denominado Consejo Genético o Consejo Reproductivo y, por lo tanto, debe incluir información sobre el futuro reproductivo de la pareja (posibilidades y alternativas). Debe insistirse a la pareja sobre la necesidad de efectuar, en caso de muerte fetal o interrupción del embarazo, un estudio necrópsico adecuado, que permita confirmar los diagnósticos prenatales y orientar adecuadamente el caso.

El profesional sanitario, una vez expuesto el diagnóstico, el pronóstico y las alternativas posibles, tiene que tener, dentro de la Ley, un respeto absoluto por las decisiones de la gestante (o la pareja).

Una vez tomada la decisión en firme, el apoyo psicológico debe dirigirse hacia esta dirección.

La información facilitada sobre las alternativas posibles no tiene que estar influenciada por la ideología y/o las creencias religiosas del profesional, ni por la de la gestante o de su pareja. Si la gestante reclama información sobre criterios confesionales específicos, se le debe indicar que la solicite a las personas adecuadas (sacerdote, etc.) En todo caso, la propia conciencia

es el referente último de toda decisión ética. Debe respetarse y nunca debe ser manipulada directa ni sutilmente.

## BIBLIOGRAFIA

---

<sup>1</sup> Nicolaides KH. Cribado for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. 2011. Prenat Diagn 31:7-15.

<sup>2</sup> Canica J. Prenatal cribado for trisomy 21: recent advances and guidelines. 2012. Clin Chem Lab med 50 (6): 1003-1008.

<sup>3</sup> Eurocat. Special Report: Prenatal Cribado Policies in Europe. 2010.

<sup>4</sup> Nacional Health Service (NHS), Down Síndrome, overview.

<sup>5</sup> Detección prenatal de las aneuploidías. Joseph Sabrià Rius. Roche Diagnostics S.L. 2010.

<sup>6</sup> Khoshnood B, Grenlees R, Loane M, Dolk H. Paper 2: EUROCAT Public Health Indicators for Congenital Anomalies in Europe. 2011. Birth Defects Research 91: S16-S22.

<sup>7</sup> Martínez-Morillo E, Prieto García B, Moreno Calvo F, Álvarez F. Evaluation of population parameters and mathematical strategies for the calculation of prenatal risk for Down syndrome in the first trimester of pregnancy. 2012. Prenat Diagn. 32, 234-239.

<sup>8</sup> Nerisa Wu, Lawrence D, Greene N, Curries R. Practitioner-Specific Medians for Nuchal Translucency to Improve First- Trimestre Cribado Performance. 2012. American College of Obstetricians and Gynecologists. Vol 119 No 4.

<sup>9</sup> Nicolaides KH. First-trimester Cribado for Chromosomal Abnormalities. 2005. Elsevier.

<sup>10</sup> Antenatal Care: routine care for the healthy pregnant woman. Clinical Guideline. March 2008, NICE.

<sup>11</sup> ACOG Practice Bulletin. No 77: cribado for fetal chromosomal abnormalities. Obstet Gynecol 2007; 109: 217-227.

---

<sup>12</sup> Kagan KO, Wrigth D, Baker A, Shotas D, Nicolaides KH. Cribado for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. 2008. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31: 618-624

<sup>13</sup> Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 week's assessment. 2011. *Prenat Diagn.* 31:3-6

<sup>14</sup> Instrucción Nº 3/2010 De la Dirección General de Osakidetza por el que se aprueba el diagnóstico prenatal de síndrome de Down y otras cromosomopatías a través de la prueba combinada del primer trimestre

<sup>15</sup> Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of cribado criteria over the past 40 years. 2008. *Bulletin World Health Organization.* 86(4): 317-319.

<sup>16</sup> Documento marco sobre el cribado poblacional. Ponencia de cribado poblacional de la comisión de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Política Social.

<sup>17</sup> Osteba: evaluación de tecnologías sanitarias para el Cribado prenatal del síndrome de Down. Diciembre 2006. Gobierno Vasco-Eusko Jaurlaritza

<sup>18</sup> Descripción del estado de situación del cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes-principalmente síndrome de Down- en el Estado español y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual. AATDM Nº2006/03. Ministerio de Sanidad y Consumo

<sup>19</sup> Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester cribado for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. 2008. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 31: 493-502

<sup>20</sup> Gebb , Dar P. Should the first-trimester aneuploidy screen be maternal age adjusted? Cribado by absolute risk versus risk adjusted to maternal age. 2009. *Prenat Diagn.* 29: 245-247

- 
- <sup>21</sup> Schmidt P, Hörmansdörfer C, Golatta M, Scharf A. Analysis of the distribution shift of detected aneuploidies by age independent first trimester cribado. 2010. Arch Gynecol Obstet. 281: 393-399
- <sup>22</sup> Luewan S, Sirichotiyakul S, Yanase Y, Traisrisilp K, Tongsong T. Median levels of serum biomarkers of fetal Down syndrome detected during the first trimester among pregnant Thai Woman. 2012. International Journal of Gynecology and Obstetrics 117: 140-143
- <sup>23</sup> Zhang J, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Canick JA. Impact of smoking on maternal serum markers and prenatal cribado in the first and second trimesters. 2011. Prenat Diagn. 31: 583-588.
- <sup>24</sup> Kagas KO, Frisova V, Nicolaides KH, Spencer K. Dose dependency between cigarette consumption and reduced maternal serum PAPP-A levels at 11-13<sup>+6</sup> weeks of gestation. 2007. Prenat Diagn. 27:849-853
- <sup>25</sup> Marijuan M, Lejona B et al. Guía práctica para la elaboración de documentos de información y consentimiento. Osakidetza servicio vasco de salud.1998
- <sup>26</sup> Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación. Ley 41/2002 de 14 de noviembre clínica. Boletín Oficial del Estado nº 274, 15 noviembre 2002
- <sup>27</sup> Cuckle H. Biochemical cribado for Down síndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;92:97-101
- <sup>28</sup> Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders N, Nicolaides KH. A cribado program for trisomy 21 at 10-14 weeks of gestation using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13:231-7
- <sup>29</sup> Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, Cook EJ, Moore ND, Young JA et al. Maternal serum Down síndrome cribado: free beta-protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin. Am J Obstet Gynecol 1990;163(4 Pt 1):1248-53



---

<sup>30</sup> Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diag* 1987;7:623-30

<sup>31</sup> Wright D, Spencer K, Kagan K, Torring N, Petersen OB, Kallikas J et al. First-trimester combined cribado for trisomy 21 at 7-14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:404-11

<sup>32</sup> Sennels HP, Jorgensen FS, Sorensen S. Biological variation of free  $\beta$  chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in first trimestre pregnancies. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(2):291-5

<sup>33</sup> Malone FD, Canica JA, Ball RH et al. First-trimester or second-trimester cribado, or both, for Down's síndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2001-11

<sup>34</sup> Spencer K, Bindra R, Nicolaides KH. Maternal weight correction of maternal serum PAPP-A and free  $\beta$ -hCG MoM when cribado for trisomy 21 in i.e. first trimestre of pregnancy. *Prenat Diagn* 2003;23:851-5

<sup>35</sup> Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CYT, Nicolaides KH. Ethnicity and i.e. need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in i.e. first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenat Diagn* 2005;25:365-9

<sup>36</sup> Bestwick JP, Huttly WJ, Eald NJ. First trimestre Down's síndrome cribado marker values and cigarette smoking: new data a meta-analysis on free  $\beta$  human chorionic gonadotropin, pregnancy-associated plasma protein-A and nuchal translucency. *J Med Screen* 2008;15:204-6

<sup>37</sup> Spencer K, Bindra R, Cacho AM, Nicolaides KH. The impact of correcting for smoking when cribado for chromosomal anomalies using maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency thickness in i.e. first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2004;24:169-73

<sup>38</sup> Spencer K, Cicero S, Atzei A, Otigbah Ch, Nicolaides KH. The influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn* 2005;25:927-9

- 
- <sup>39</sup> Spencer K, Cowans NJ, Spencer CE, Achillea N. A re-evaluation of i.e. influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn* 2010;30:937-40
- <sup>40</sup> Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimestre maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG* 2012 Mar;119(4):410-6
- <sup>41</sup> Cuckle HS, Spencer K, Nicolaides KH. Down síndrome cribado marker levels in women with a previous aneuploidy pregnancy. *Prenat Diagn* 2005;25:47-50
- <sup>42</sup> Bellver J, Lara C, Soares SR, Ramirez A, Pellicer A, Remohi J et al. First trimester biochemical cribado for Down's syndrome in singleton pregnancies conceived by assisted reproduction. *Hum Reprod* 2005(20);9:2623-7
- <sup>43</sup> Lambert-Messerlian G, Dugoff L, Vidaver J, Canica JA, Malone FD, Ball RH et al. First- and second-trimester Down syndrome cribado markers in pregnancies achieved through assisted reproductive Technologies (ART): A FASTER trial study. *Prenat Diagn* 2006;26:672-8
- <sup>44</sup> GJerris AC, Tabor A, Loft A, Christiansen M, Pinborg A. First trimestre prenatal cribado among women pregnant alter IVF/ICSI. *Hum Reprod Update* 2012(18);4:350-9
- <sup>45</sup> Kagan K, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester cribado for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:493-502
- <sup>46</sup> Cleary-Goldman J, Berkowitz RL. First trimester cribado for Down syndrome in multiple pregnancy. *Semin Perinatol* 2005;29:395-400
- <sup>47</sup> Sankaran S, Rozette C, Dean J, Kyle P, Spencer K. Cribado in yhe presence of a vanished twin: nuchal translucency or combined cribado test?. *Prenat Diagn* 2011;31:600-1

- 
- <sup>48</sup> Spencer K, Staboulidou I, Nicolaides KH. First trimester aneuploidy cribado in i.e. presence of a vanishing twin: implications for maternal markers. *Prenat Diagn* 2010;30:235-40
- <sup>49</sup> Chase ST, Perni SC, Predanic M, Kalish RB, Chervenak FA. Does a “vanishing twin” affect first-trimester biochemistry in Down syndrome risk assessment? *Am J Obstet Gynecol* 2006;196:236-239
- <sup>50</sup> Linskenes IH, Spreeuwenberg MD, Blankenstein MA, van Vugt JMG. Early first-trimester free  $\beta$ -hCG and PAPP-A serum distributions in monochorionic and dichorionic twins. *Prenat Diagn* 2009;29:74-78
- <sup>51</sup> Comas C, Echevarria M, Rodríguez MA, Rodríguez I, Sabriá J. Control de calidad en el cribado prenatal de aneuploidías. *Diagn Prenat* 2012;23(1):15-24
- <sup>52</sup> Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound cribado for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992;304:867-9
- <sup>53</sup> Molina FS, Avgidou K, Kagan KO, Poggi S, Nicolaides KH. Cystic hygromas, nuchal edema, and nuchal translucency at 11-14 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2006;107:678-83
- <sup>54</sup> Nicolaides KH. Cribado for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:313-21
- <sup>55</sup> Snijders RJ, Noble PL, Sebire NJ, Souka AP, 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. Fetal Medicine Foundation First Trimester Cribado Group. *Lancet*. 1998 ;352:343-6
- <sup>56</sup> Hyett JA, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;7:245-50
- <sup>57</sup> Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:1005-21

---

<sup>58</sup> Wright DE, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in cribado for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:376-83

<sup>59</sup> The Fetal Medicine Foundation. Protocol for measurement of nuchal translucency. [1 de Marzo de 2012]; Available from:

<sup>60</sup> <http://www.fetalmedicine.com/fmf/training-certification/certificates-of-competence/11-13-week-scan/nuchal/>.

<sup>61</sup> Kagan KO, Wright DE, Etchegaray A, Zhou Y, Nicolaides KH. Effect of deviation of nuchal translucency measurements on the performance of cribado for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:657-64

<sup>62</sup> Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:9-17

<sup>63</sup> Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17:102-5

<sup>64</sup> Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, Allan L, Nicolaides KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:154-7

<sup>65</sup> Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Cribado for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *BJOG.* 1996;103:999-1003

<sup>66</sup> Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. *BJOG.* 1996;103:887-90

<sup>67</sup> Chasen ST, Perni SC, Kalish RB, Chervenak FA. First-trimester risk assessment for trisomies 21 and 18 in twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:374.e1-3

- 
- <sup>68</sup> Vandecruys H, Faiola S, Auer M, Sebire N, Nicolaides KH. Cribado for trisomy 21 in monozygotic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:551-3
- <sup>69</sup> Sebire NJ, D'Ercole C, Hughes K, Carvalho M, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10:86-9
- <sup>70</sup> Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:527-32
- <sup>71</sup> Spencer K, Kagan KO, Nicolaides KH. Cribado for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers. *Prenat Diagn.* 2008;28:49-52
- <sup>72</sup> Madsen HN, Ball S, Wright D, Tørring N, Petersen OB, Nicolaides KH, et al. A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:38-47
- <sup>73</sup> Spencer K, Staboulidou I, Nicolaides KH. First trimester aneuploidy cribado in the presence of a vanishing twin: implications for maternal serum markers. *Prenat Diagn.* 2010;30:235-40
- <sup>74</sup> Robinson HP, Fleming JE: A critical evaluation of sonar crown rump length measurements. *Br J Obstet Gynecol* 1975; 82:702-710
- <sup>75</sup> Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright DE, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in cribado for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:18-22

- 
- <sup>76</sup> Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright DE, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in cribado for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:512-7
- <sup>77</sup> Alfirevic Z, von Dadelszen P. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD000114.
- <sup>78</sup> Battagliarin G, Lanna M, Coviello D, et al. A randomized study to assess two different techniques of aspiration while performing transabdominal chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:169
- <sup>79</sup> Eckmann-Scholz C, Mallek J, von Kaisenberg CS, Arnold NK, Jonat W, Reiner S, Caliebe A, Heidemann S.: Chromosomal mosaicisms in prenatal diagnosis: correlation with first trimester cribado and clinical outcome..*J Perinat Med.* 2012 Jan 6;40(3):215-23. doi: 10.1515/jpm.2011.130
- <sup>80</sup> Nussbaum R.L.,McInnes R.R.,Willard H.F.:*Genética en medicina.* 7ª ed Elsevier España SL-Masson-8
- <sup>81</sup> McKinlay Gardner, Melbourne and Grant RA.*Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling.*3ª ed Oxford University Press, 2003
- <sup>82</sup> Firth H. Chorion villus sampling and limb deficiency--cause or coincidence? *Prenat Diagn* 1997; 17:1313.
- <sup>83</sup> Firth HV, Boyd PA, Chamberlain PF, et al. Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling. *Lancet* 1994; 343:1069
- <sup>84</sup> Silver RK, Wilson RD, Philip J, et al. Late first-trimester placental disruption and subsequent gestational hypertension/preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105:587
- <sup>85</sup> Grobman WA, Auger M, Shulman LP, Elias S. The association between chorionic villus sampling and preeclampsia. *Prenat Diagn* 2009; 29:800
- <sup>86</sup> Odibo AO, Singla A, Gray DL, et al. Is chorionic villus sampling associated with hypertensive disorders of pregnancy? *Prenat Diagn* 2010; 30:9

---

<sup>87</sup> Khalil A, Akolekar R, Pandya P, et al. Chorionic villus sampling at 11 to 13 weeks of gestation and hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 116:374

<sup>88</sup> Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG* 2003; 110:392

<sup>89</sup> Bombard AT, Powers JF, Carter S, et al. Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:868

<sup>90</sup> Kalogiannidis I, Prapa S, Dagklis T, et al. Amniocentesis-related adverse outcomes according to placental location and risk factors for fetal loss after midtrimester amniocentesis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38:239

<sup>91</sup> Crane JP, Kopta MM. Genetic amniocentesis: impact of placental position upon the risk of pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:813

<sup>92</sup> Kong CW, Leung TN, Leung TY, et al. Risk factors for procedure-related fetal losses after mid-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2006; 26:925

<sup>93</sup> Giorlandino C, Cignini P, Cini M, et al. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis (APGA): a single-centre open randomised controlled trial. *Prenat Diagn* 2009; 29:606

<sup>94</sup> Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, et al. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:937

<sup>95</sup> Tabor A, Philip J, Madsen M, et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1:1287

<sup>96</sup> Stephen J. Tredwell, M.D., Douglas Wilson, M.D., Michael A. Wilkink, M.D., The Canadian Early and Mid-Trimester Trial Group (CEMAT), and the Canadian Pediatric Orthopedic Review Group. Review of the effect of early amniocentesis on foot deformity in the neonate. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2001; 21:636-641

- 
- <sup>97</sup> Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Infant morbidity following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG* 2005; 112:394
- <sup>98</sup> Baird PA, Yee IM, Sadovnick AD. Population-based study of long-term outcomes after amniocentesis. *Lancet* 1994; 344:1134
- <sup>99</sup> Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1339-1344
- <sup>100</sup> Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD003252
- <sup>101</sup> Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 110:687
- <sup>102</sup> Diagnostico Prenatal. Documentos de Consenso S.E.G.O. 2009.
- <sup>103</sup> American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007; 110:1459
- <sup>104</sup> Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risk for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):1-7
- <sup>105</sup> Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327:594
- <sup>106</sup> Caughey AB, Hopkins LM, Norton ME. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2006; 108:612
- <sup>107</sup> Alfirevic Z. Who should be allowed to perform amniocentesis and chorionic villus sampling?. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Jul;34(1):12-3. doi: 10.1002/uog.6424



---

<sup>108</sup> Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart ED, Waldee JK. An evaluation of the chorionic villus sampling learning curve. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:917-922

<sup>109</sup> Amniocentesis and chorionic villus sampling. Green-top guideline n<sup>o</sup> 8. RCOG Press: London. 2010

<sup>110</sup> Wijnberger LDE, van der Schouw YT, Christiaens GCML. Learning in medicine: chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2000;20:241-246

<sup>111</sup> Audibert F, Gagnon A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal diagnosis for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011 Jul;33(7):754-67

<sup>112</sup> Antsaklis A, Souka AP, Daskalakis G, et al. Second-trimester amniocentesis vs. chorionic villus sampling for prenatal diagnosis in multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:476

<sup>113</sup> Wapner RJ, Johnson A, Davis G, et al. Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second-trimester amniocentesis and first-trimester chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1993; 82:49

<sup>114</sup> Agarwal K, Alfirovic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40:128

<sup>115</sup> Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, Wapner RJ, Ayoub MA, Stone J, Lipitz S, Achiron R, Holzgreve W, Brambati B, Johnson A, Johnson MP, Shalhoub A, Berkowitz RL. Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):893-7

<sup>116</sup> Eddleman KA, Stone JL, Lynch L, Berkowitz RL. Selective termination of anomalous fetuses in multifetal pregnancies: two hundred cases at a single center. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1168-72

- 
- <sup>117</sup> Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:661
- <sup>118</sup> Cohen, J, Dussaix E, Bernard O. Transmission du virus de l'hepatite C de la mere a l'enfant: une etude de 44 enfants. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22:179
- <sup>119</sup> Brossard P, Boulvain M, Coll O, Barlow P, Aebi-Popp K, Bischof P, Martinez de Tejada B; Swiss HIV Cohort Study; Swiss HIV Mother and Child Cohort Study. Is cribado for fetal anomalies reliable in HIV-infected pregnant women?. A multicentre study. *AIDS*. 2008 Oct 1;22(15):2013-7
- <sup>120</sup> Le Meaux JP, Tsatsaris V, Schmitz T, Fulla Y, Launay O, Goffinet F, Azria E. Maternal biochemical serum cribado for Down syndrome in pregnancy with human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol*. 2008 Aug;112(2 Pt 1):223-30
- <sup>121</sup> Yudin MH, Prosen TL, Landers DV. Multiple-marker cribado in human immunodeficiency virus-positive pregnant. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Oct;189(4):973-6
- <sup>122</sup> Somigliana E, Bucceri AM, Tibaldi C, Alberico S, Ravizza M, Savasi V, Marini S, Matrone R, Pardi G; Italian Collaborative Study on HIV Infection in Pregnancy. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Aug;193(2):437-42
- <sup>123</sup> Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:160.e1
- <sup>124</sup> Ko TM, Tseng LH, Chang MH, et al. Amniocentesis in mothers who are hepatitis B virus carriers does not expose the infant to an increased risk of hepatitis B virus infection. *Arch Gynecol Obstet* 1994; 255:25
- <sup>125</sup> Alexander JM, Ramus R, Jackson G, et al. Risk of hepatitis B transmission after amniocentesis in chronic hepatitis B carriers. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7:283

- 
- <sup>126</sup> Towers CV, Asrat T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1514
- <sup>127</sup> López M, Coll O. Chronic viral infections and invasive procedures: risk of vertical transmission and current recommendations. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28(1):1-8. doi: 10.1159/000309155. Epub 2010 Jun 19
- <sup>128</sup> Mann, K. , Donaghue, C., Fox, S.P., Docherty, Z., Ogilvie, C.M.: Strategies for the rapid prenatal diagnosis of chromosome aneuploidy. *European Journal of Human Genetics* Volume 12, Issue 11, November 2004, Pages 907-915
- <sup>129</sup> Shaffer, L.G. , Bui, T.-H.: Molecular cytogenetic and rapid aneuploidy detection methods in prenatal diagnosis ( Review ) .*American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics* .Volume 145, Issue 1, 15 February 2007, Pages 87-98
- <sup>130</sup> Gekas, J. , Van Den Berg, D.-G., Durand, A., Vallée, M., Wildschut, H.I.J., Bujold, E., Forest, J.-C., Rousseau, F., Reinharz, D. Rapid testing versus karyotyping in Down's syndrome cribado: Cost-effectiveness and detection of clinically significant chromosome abnormalities. *European Journal of Human Genetics* .Volume 19, Issue 1, January 2011, Pages 3-9
- <sup>131</sup> Langlois, S., Duncan, A. : Use of a DNA method, QF-PCR, in the prenatal diagnosis of fetal aneuploidies. ( Review ) . *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC* Volume 33, Issue 9, September 2011, Pages 955-960
- <sup>132</sup> Ortiz García, C. , Herranz Amo, M.D., Espejo Portero, I., Barcos Martínez, M., Aguilera Gámiz, C.: Diagnóstico de aneuploidias en células en interfase de líquido amniótico mediante hibridación in situ fluorescente. Concordancia con el cariotipo. *Revista del Laboratorio Clínico* Volume 5, Issue 4, October 2012, Pages 177-181

---

<sup>133</sup> Devaney, S.A. , Palomaki, G.E., Scott, J.A., Bianchi, D.W. : Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: A systematic review and meta-analysis ( Review )  
.JAMA - Journal of the American Medical Association Volume 306, Issue 6, 10 August 2011,  
Pages 627-636

<sup>134</sup> Lewis, C.a , Hill, M.b, Skirton, H.c, Chitty, L.S.bd : Fetal sex determination using cell-free fetal DNA: Service users' experiences of and preferences for service delivery. Prenatal Diagnosis .Volume 32, Issue 8, August 2012, Pages 735-741

<sup>135</sup> Lewis, C. , Hill, M., Skirton, H., Chitty, L.S.: Non-invasive prenatal diagnosis for fetal sex determination: Benefits and disadvantages from the service users perspective ( Review )  
.European Journal of Human Genetics Volume 20, Issue 11, November 2012, Pages 1127-1133

<sup>136</sup> Devaney, S.A. , Palomaki, G.E., Scott, J.A., Bianchi, D.W. : Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: A systematic review and meta-analysis ( Review )  
.JAMA - Journal of the American Medical Association Volume 306, Issue 6, 10 August 2011,  
Pages 627-636

<sup>137</sup> Lewis, C.a , Hill, M.b, Skirton, H.c, Chitty, L.S.bd : Fetal sex determination using cell-free fetal DNA: Service users' experiences of and preferences for service delivery. Prenatal Diagnosis .Volume 32, Issue 8, August 2012, Pages 735-741

<sup>138</sup> Lewis, C. , Hill, M., Skirton, H., Chitty, L.S.: Non-invasive prenatal diagnosis for fetal sex determination: Benefits and disadvantages from the service users perspective ( Review )  
.European Journal of Human Genetics Volume 20, Issue 11, November 2012, Pages 1127-1133

<sup>139</sup> Ros Hastings, Rod Howell, Franca Dagna Bricarelli, Ulf Kristoffersson, Simona Cavani:  
General Guidelines and Quality Assurance for Cytogenetics E.C.A. - EUROPEAN  
CYTOGENETICISTS ASSOCIATION NEWSLETTER No. 29 January 201

---

<sup>140</sup><http://www.eurogentest.org/web/info/public/unit1/guidelines/cytogenetics/index.xhtm>

<sup>141</sup> EMQN best Practice guidelines for molecular genetic testing

<sup>142</sup> Carrera JM. Conflictos éticos en relación con las técnicas invasivas de Diagnóstico Prenatal. Prog Diag Prenat. 1998;10: 1-2

<sup>143</sup> Beauchamp TL, McCullough LB. Ética Médica. Barcelona: Labor, 1987

<sup>144</sup> Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de datos de carácter personal

<sup>145</sup> Palacios, M. Diagnóstico Prenatal: aspectos legales. Prog Diag Prenat 1991: 3: 167-183

<sup>146</sup> Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo. BOE 4 marzo 2010, núm. 5 (pág. 21001): Ley de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo.

<sup>147</sup> 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

<sup>148</sup> Chevernak FA, McCullough LB. The fetus as a patient: implications for a directive versus non directive counselling for fetal benefit. Fetal Diag Ther 1991;6:93-10

<sup>149</sup> 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

---

<sup>150</sup> Comité de Bioética de la SEGO. Aspectos Bioéticos de las técnicas de diagnóstico prenatal. Prog Diag Prenat 1998; 10:579-586

<sup>151</sup> In: JM. Carrera, FA Chevernak and A. Kurjak. Controversies in Perinatal Medicine. London: Parthenon, 2003(p. 289-295)

<sup>152</sup> 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)

<sup>153</sup> Chevernak FA, McCullough LB. Clinical Guides to preventing ethical conflicts between pregnant woman and their physicians. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 303-7