

# **PROGRAMA DE CRIBADO PRENATAL DE CROMOSOMOPATÍAS FETALES**



## **Test DNA fetal en el cribado prenatal de la Comunidad Autónoma del País Vasco**

IRENE PÉREZ CASAS- Máster en Salud Pública

Pamplona 12 de Junio 2015



## PRESENTACIÓN DEL TRABAJO FIN DE MASTER

Es un trabajo realizado desde la base del Programa del Cribado Prenatal del País Vasco, incluyendo parte de su estructura y metodología pero actualizando datos demográficos y estadísticos hasta la fecha más reciente obtenida de bases de datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), El Instituto Vasco de Estadística (EUSTAT) y del European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT).

Para su elaboración se han revisado Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias relacionadas con el cribado prenatal obtenidas de AVALIA-t, AETSA, OSTEBA con el fin de obtener información acerca del test del DNA fetal, hasta la fecha sólo hay disponibles datos del cribado prenatal combinado instaurado actualmente en distintas Comunidades Autónomas.

La información referente al test del DNA fetal ha sido extraída de estudios coste-efectividad realizados en países como Bélgica, Holanda, Australia, EE.UU e Inglaterra.

El objetivo de este Programa es dotar a la embarazada de toda la información necesaria para el conocimiento del estado de salud de su futuro hijo en lo referente a las aneuploidías fetales como el síndrome de Down, de Patau, y de Edwards, todas ellas trisomías. El programa se ampara en 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.

No forma parte de este trabajo la planificación entorno a la posterior decisión de la embarazada una vez recibida la noticia, aunque esta decisión sí entre dentro de la legalidad a través de la Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo.

# INDICE

---

1  RESUMEN	1
2  JUSTIFICACIÓN DEL PROGRAMA	2
3  OBJETIVOS	31
4  DESARROLLO Y EJECUCIÓN DEL PROGRAMA	32
5  RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	36
6  DOCUMENTOS DE AUTORIZACIÓN	37
7  DISTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO INDICADORES Y RESULTADOS	40
8  RESUMEN DEL PROYECTO PARA SU DEFENSA PÚBLICA	43
9  BIBLIOGRAFÍA	46
10  ANEXOS	49

---

## 1. RESUMEN

---

**Introducción:** En la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) se realiza un cribado prenatal de tipo Combinado en el primer trimestre, en el que se analizan una serie de marcadores bioquímicos, ecográficos y epidemiológicos con el fin de calcular el riesgo que tiene el feto de portar alguna de las trisomías más importantes. Uno de los inconvenientes de este tipo de screening es su limitada especificidad, dando lugar a un número importante de falsos positivos que han de confirmarse mediante amniocentesis. Parte de estos resultados se deben a que dentro de los factores epidemiológicos que intervienen en el cálculo del riesgo está la edad materna, que en País Vasco se encuentra entre las Comunidades de mayor edad media de inicio al embarazo de España, dando lugar a cálculos de riesgo mayores y que en realidad no portan la anomalía.

Por otro lado, el nuevo test DNA fetal ha demostrado tener una tasa de detección y especificidad muy elevadas, pero con el inconveniente de tener un coste también muy elevado.

El objetivo de este programa es implantar un cribado prenatal de Contingencia, mediante el cual se introducirá un nuevo paso intermedio entre el cribado combinado y la amniocentesis, el test DNA fetal. Para ello es necesario realizar un estudio de coste-efectividad de las diferentes estrategias de cribado con el fin de demostrar cual es la alternativa mejor coste-efectiva.

**Métodos:** En un primer paso se ha realizado un análisis de la situación actual, evaluando la edad materna media de inicio a la maternidad y la prevalencia de síndrome de Down en el País Vasco. Para ello se han necesitado bases de datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), El Instituto Vasco de Estadística (EUSTAT) y del European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT).

A continuación, se han estudiado en profundidad las diferentes estrategias de cribado prenatal de mayor interés en la literatura científica, enumerando las ventajas e inconveniente de cada uno de ellos.

Se ha sintetizado la evidencia entorno a la validez diagnóstica del actual programa de cribado Combinado del primer trimestre y el test del DNA fetal, extrayendo la información del Programa de Cribado prenatal de la CAPV 2013 y de publicaciones recientes que estudian el test DNA fetal.

Con los datos obtenidos de publicaciones de estudios de evaluación coste-efectividad internacionales y el dossier de tarifas de facturación de Servicios Sanitarios 2014 publicado por Osakidetza se ha realizado un estudio coste-efectividad de las diferentes estrategias de cribado prenatal empleando una población teórica de la CAPV para el 2011.

Finalmente se ha modificado la actual organización de procesos para incluir el test del DNA fetal y se ha realizado un tríptico informativo que será entregado a la gestante en su primera visita.

**Resultados:** La edad media de inicio a la maternidad en la CAPV es de 32,72 años y la prevalencia de síndrome de Down de 24,34 por cada 10.000 nacimientos. El cribado combinado de la CAPV registró una sensibilidad y especificidad de 88,62% y 95,84% respectivamente. El test DNA fetal tiene una sensibilidad del 99,30% y especificidad del 99,84%. La tasa de falsos positivos fueron de 0,16% y 4,16% para el cribado combinado y el test DNA fetal. El coste calculado por cada síndrome de Down detectado ha sido de 25.182€ y 20.523€, para el cribado combinado y el cribado de contingencia respectivamente.

**Conclusiones:** Las ventajas del cribado de Contingencia se reflejan en su mayor sensibilidad y especificidad, consiguiendo tasas de falsos positivos hasta cuatro veces menor que el actual programa combinado de primer trimestre y por lo tanto disminuyendo el número de amniocentesis necesarias para la confirmación de casos SD. Se recomienda la implantación del cribado de Contingencia por ser la alternativa de mejor coste-efectividad. Como consecuencia, el actual trabajo fin de máster tiene como objetivo diseñar un programa de cribado prenatal de tipo Contingencia.

## 2. JUSTIFICACIÓN DEL PROGRAMA DE CRIBADO PRENATAL

---

### 2.1 ANTECEDENTES DEL TEMA

Se entiende por cribado de población para detección de anomalías o enfermedades, la aplicación sistemática de métodos que permitan seleccionar entre todos los individuos aparentemente sanos, aquéllos con más riesgo de padecerlas (1).

Según la OMS el diagnóstico prenatal engloba a todas aquellas actividades diagnósticas que buscan conocer la existencia de un defecto congénito, incluyéndose a toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular, presente al nacer, aunque pueda manifestarse más tarde.

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, tiroideas, leucemias etc. 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 (2).

La implantación de un cribado prenatal varía tanto a nivel nacional como internacional. Existen diferentes estrategias de cribado utilizadas para la detección de esta trisomía (3). 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 (4).

En los últimos años se ha observado un aumento en la prevalencia de SD, debido fundamentalmente al retraso en la edad de gestación. La prevalencia global del SD se aproxima a uno de cada 700 nacimientos (15/10.000) pero el riesgo varía con la edad de la madre (5):

- 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

En la Comunidad Autónoma de País Vasco (CAPV) actualmente se realiza un **cribado prenatal combinado** en el primer trimestre de gestación, que consiste en el cálculo del riesgo de portar alguna de las aneuploidías y en el que intervienen los siguientes parámetros:

1. Edad de la gestante
2. Marcadores bioquímicos  $\beta$ -HCG y PAPP-A (semana 9 y 10)
3. Traslucencia nucal fetal (semana 12)
4. Factores modificadores del cribado (etnia, fecha de última regla, gestaciones previas con SD o defectos del tubo neural, tabaquismo, peso materno, diabetes, tipo de embarazo).

En el caso de un cribado positivo (riesgo  $\geq 1/270$ ), se indica una técnica invasiva (amniocentesis o biopsia corial) para la confirmación diagnóstica. Son técnicas de confirmación muy sensibles pero con complicaciones asociadas (pérdida fetal, mosaicismo placentario, lesión del feto, metrorragia, infección, complicaciones obstétricas, pérdida de líquido amniótico y transmisión vertical) (6).

En la actualidad hay disponible un método diagnóstico de screening de SD, que consiste en la detección de DNA fetal libre de células (cffDNA) en el plasma materno y posterior secuenciación en búsqueda de la anomalía cromosómica. Se conocen con el nombre de “**Test de cribado prenatal no invasivos**”, y podrían suponer una mejora en la especificidad y sensibilidad con respecto al cribado combinado que actualmente se realiza en la CAPV, además de no tener complicaciones para la madre ni el feto en comparación con las técnicas invasivas.

## Técnica de cribado

Para la realización del cribado se estudian los siguientes marcadores:

- a) Marcadores Bioquímicos en sangre materna
- b) Marcadores epidemiológicos
- c) Marcadores ecográficos
- d) Bases matemáticas del cálculo del riesgo
- e) Test del DNA fetal

### a) Marcadores Bioquímicos en sangre materna

#### Alfafetoproteína

Es una glicoproteína de origen fetal. En el inicio de la gestación se produce en la vesícula vitelina y posteriormente en el hígado fetal; llega a líquido amniótico a través de la orina fetal y se difunden el suero materno a través de las membranas amnióticas (9). Fue el primer marcador bioquímico utilizado en el cribado prenatal de malformaciones congénitas. Los niveles de AFP están elevados en líquido amniótico y en suero materno en determinadas malformaciones fetales como los defectos abiertos del tubo neural y defectos abiertos de la pared abdominal (10). El 30% de los fetos con síndrome de Down presenta niveles bajos, en suero materno, durante el segundo trimestre del embarazo (11). Los fetos afectados de síndrome de Edwards (trisomía 18) que no presentan defectos abiertos también manifiestan niveles bajos de AFP en el suero materno.

#### Coriogonadotropina (hCG)

Es una hormona glicoprotéica secretada primero por las células del trofoblasto y después por la placenta. Está formada por dos subunidades ( $\alpha$  y  $\beta$ ) no unidas covalentemente. Se ha encontrado elevada en el suero de embarazadas con fetos afectados de síndrome de Down, respecto a embarazos de fetos euploides. La subunidad  $\beta$  libre es mejor marcador en el primer trimestre que la hCG total. También puede medirse en el segundo trimestre y se ha descrito una mayor tasa de detección de este síndrome que con la determinación de la hCG total.

*Fracción Beta libre* de la Gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG libre):

La  $\beta$ -hCG libre es la subunidad específica de la hCG, compuesta por una cadena polipeptídica (codificada por un cluster de seis genes) unida a varias cadenas de hidratos de carbono. La subunidad  $\beta$  de la hCG aislada carece de actividad biológica, pero se ha visto que se encuentra elevada en enfermedades trofoblásticas (molas, coriocarcinoma, etc), en determinados tumores testiculares, en embarazos afectados de síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas, siendo un buen marcador bioquímico en el cribado de dichas anomalías fetales, tanto en el 1er como en el 2º trimestre de embarazo. Es muy utilizado en el cribado del 1er trimestre (durante el cual es mejor marcador que la hCG total), donde combinado con la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y la translucencia nucal (TN), alcanza tasas de detección de entre el 75 y el 90%.

### **Proteína Plasmática asociada al embarazo (PAPP-A)**

Es una glicoproteína secretada por el tejido trofoblástico de la placenta como un complejo de dos subunidades PAPP-A unidas por puentes disulfuro a dos moléculas de proMBP (la pro forma de la mayor proteína básica eosinofílica). Ambas están glicosiladas. Es un marcador de primer trimestre. Se mide entre las semanas de gestación 8 y 13.

## **b) Marcadores epidemiológicos**

### **Datación de la edad gestacional**

La variabilidad de la concentración de los marcadores en el suero es menor cuando se utiliza la ecografía para datar la edad gestacional. El efecto es mayor para los marcadores cuya concentración cambia más con la edad gestacional (uE3) y es menor para aquellos que cambian menos con la edad gestacional (inhibina A). Se ha indicado que el marcador con más poder discriminatorio, la PAPP-A, tiene una mayor sensibilidad en semana 10 y disminuye rápidamente siendo muy inferior en la semana de gestación 13.

### **Peso materno**

Las concentraciones de AFP, uE3 y hCG en el suero cambian con el peso materno debido a dilución del marcador en la sangre materna. Se deben analizar los resultados de los marcadores para cada semana de gestación, agrupados en intervalos de 10 Kg y realizar un ajuste por peso.

### **Diabetes insulino-dependiente**

En el segundo trimestre la concentración en el suero de embarazadas diabéticas insulino-dependientes es inferior en algunos marcadores. Después de la corrección por peso, la AFP es alrededor del 10% más baja en estas mujeres. El uE3 y la inhibina A alrededor del 7%. No se han observado diferencias en la hCG total ni en la  $\beta$ hCG libre. En el primer trimestre del embarazo, las series publicadas muestran una reducción en la concentración de PAPP-A y  $\beta$ hCG libre en embarazadas diabéticas, por lo que es necesario realizar un ajuste. La mejora en el tratamiento de la diabetes mellitus insulino dependiente y por tanto el mejor control metabólico de estas embarazadas hace innecesaria la corrección por este factor.



### **Tabaquismo**

El ajuste de los marcadores séricos por el tabaquismo, tiene un efecto muy pequeño en la tasa de detección del cribado de síndrome de Down. La mayor diferencia es para la hCG total. Las fumadoras tienen una concentración media más baja (alrededor del 18 %). El efecto en los otros marcadores es pequeño.

### **Embarazo gemelar**

El cribado bioquímico en el embarazo gemelar presenta el problema debido a la presencia de dos fetos y a la posibilidad de que solo uno de ellos pueda estar afectado. Las concentraciones de los marcadores en el suero de las embarazadas de gemelos, debería esperarse que fuera el doble de las de feto único. Esto, de hecho se observa aunque de forma más acusada, para algunos marcadores como la AFP y de forma menor para el uE3. La tasa de detección del cribado bioquímico de Síndrome de Down es alrededor de 15 % inferior que la obtenida en embarazo único. La incorporación de la TN de cada gemelo en el cálculo de riesgo mejora considerablemente la sensibilidad del cribado. No hay que olvidar que la tasa de falsos positivos de la TN en embarazo gemelar es más elevada que en embarazos únicos. La tasa de detección de trisomía 21 en embarazo gemelar es del 75 % con una tasa de falsos positivos del 9,0 %.

### **Origen étnico**

Estudios realizados en el segundo trimestre del embarazo, muestran valores ligeramente más elevados de la AFP, hCG total e inhibina A en embarazadas de raza negra respecto a las de raza caucásica. Se ha descrito este efecto sobre todo en la concentración de la AFP en el suero de embarazadas africanas, observando que la tasa de falsos positivos es alrededor del 2,5 veces mayor que para las mujeres blancas para un determinado punto de corte. La corrección por etnia hace disminuir la tasa de positivos.

## **c) Marcadores ecográficos**

### **Translucencia nucal (TN)**

La TN es un área de edema en la parte posterior del cuello fetal. Es un fenómeno transitorio observado entre las semanas de gestación 11-13. Está presente en los embarazos normales, pero en los embarazos de fetos con síndrome de Down esta significativamente aumentada. También aumenta en otras anomalías cromosómicas. La Fundación de Medicina Fetal de Londres, UK, ha introducido una serie de recomendaciones para su medida que han sido aceptadas internacionalmente. Entre ellas destacan: deben utilizarse ecógrafos de alta resolución; disponer de un tiempo mínimo de visualización de al menos 10 minutos; medir la longitud craneocaudal (CRL) y esta debe estar comprendida entre 45 - 84 mm, para asegurar una semana de gestación entre 11 y 13 y seis días; obtener una buena sección sagital del feto; distinguir entre la piel y el amnion; realizar al menos 3 medidas con una diferencia próxima a 0,1 mm. La semana óptima para su medida es la 12. Hay otros marcadores eco-gráficos pero no están acreditados: la hipoplasia del hueso nasal, la ecografía Doppler del ductus venosos y la longitud de la oreja entre otros, con el objetivo de mejorar las tasas de detección y de reducir los falsos positivos del cribado prenatal de anomalías congénitas.

## d) Bases matemáticas del cálculo de riesgo

### Riesgo

El cálculo de riesgo individual de trisomía 21,13 o 18 integra a la vez el riesgo asociado a la edad y el riesgo asociado a los marcadores. En la práctica este cálculo se realiza con la ayuda de un programa informático. Además se pueden combinar marcadores ecográficos como la translucencia nucal. El modelo matemático responde a la comparación de dos poblaciones, una población de embarazadas portadoras de un feto afecto de trisomía 21 y otra población de embarazadas con fetos no afectados. La línea de corte de riesgo más aceptada es la de 1/270 que es el riesgo de una embarazada de 35 años de tener un hijo con síndrome de Down.

## e) Test del DNA fetal (test cffDNA)

### Ácidos nucleicos de origen fetal en sangre materna (= test DNA fetal)

Se ha descrito la presencia de DNA fetal en plasma materno a partir de la quinta semana de gestación. La concentración de DNA total aumenta significativamente durante el embarazo, aproximadamente un 30 % en cada semana de gestación. Sin embargo, la concentración de DNA fetal supone tan sólo un 5-7 % del DNA total en sangre materna (12). Se presenta en forma de fragmentos de pequeño tamaño (menor de 313pb). El ADN procede de las células apoptóticas placentarias y este proceso implica la fragmentación del ADN para así ser liberado al torrente sanguíneo (13).

Una vez extraído el DNA y dependiendo del estudio a realizar, se pueden seguir distintas estrategias empleando distintas técnicas de análisis. Gracias a la aplicación de la secuenciación masiva se pueden detectar las trisomías 13, 18 y 21 en sangre materna.

Son muchos los grupos de trabajo que han presentado excelentes resultados mediante el análisis de ADN fetal libre en sangre materna con técnicas de secuenciación masiva paralela (MPSS) o análisis dirigido de las regiones de interés (DANSR™) (14).

A continuación se detalla la metodología descrita en una revisión sistemática realizada por la Agencia Evaluadora de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) (18):

### 1. Procesamiento de la muestra.

La muestra es extraída de sangre materna periférica, en tubos anticoagulados con EDTA. No existe consenso a la hora de especificar qué volumen de sangre es necesario extraer. Las cantidades oscilan desde 1,6-4,2 mL. Posteriormente, se procede a la centrifugación de la muestra, medida como aceleración de la gravedad (g) a 1.600 g, 1.200g ó 2.500g. Este proceso es llevado a cabo a 4°C de temperatura durante 10 minutos. Con este paso se consigue separar el plasma (sobrenadante que queda en la parte superior del tubo), de los restos celulares (precipitado).

El plasma se vuelve a centrifugar siguiendo el mismo proceso anteriormente descrito y a la misma temperatura. Tras estos pasos el plasma se almacena. Para su conservación se recomienda un rango de temperatura entre -80°C y -30°C.

## 2. Extracción o aislamiento del ADN.

Una vez obtenido el plasma, es necesario el aislamiento del ADN. Para llevar a cabo este proceso existen varios kits:

→ **QIAamp DNA Mini Kit y Blood Mini Kit (Qiagen)**: ambos test están diseñados para la purificación rápida de un media de 6 microgramos ( $\mu\text{g}$ ) de ADN total (ya sea genómico, viral, mitocondrial) procedentes de 200 microlitros ( $\mu\text{L}$ ) de sangre humana total, y hasta 50  $\mu\text{g}$  de ADN de 200  $\mu\text{L}$  de la capa leucocitaria,  $5 \times 10^7$  linfocitos, o células cultivadas que tienen un número normal de cromosomas (46 en el caso de seres humanos). El procedimiento es posible realizarlo con sangre completa (no necesariamente ha de ser plasma) tratada con citrato, heparina, o EDTA. Las muestras pueden ser frescas o congeladas. El QIAamp DNA Mini Kit realiza todas las funciones del ADN QIAamp Blood Mini Kit, y además permite la purificación de ADN procedente de tejido sólido.

→ **QIAamp DNA Maxi Kit (Qiagen)**: Metodología similar a los anteriores pero recomendada cuando se va a trabajar con volúmenes mayores de sangre ( $>200 \mu\text{L}$ ) y/o células cultivadas.

→ **QIAquick PCR Purification Kit (Qiagen)**: Método para la purificación de ADN tras la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Limpia tamaños de ADN de entre 100 pares de bases (pb) y 1000 pb. Contiene membranas de silicio para la fijación del ADN con un tampón rico en sal y una elución (método por el cual se extrae una sustancia del medio sólido que la ha absorbido) con tampón bajo en sal o agua. El proceso de purificación es capaz de eliminar cebadores, nucleótidos, enzimas, aceite mineral, sal, agarosa, bromuro de etidio y otras impurezas.

→ **NucleoSpin Plasma Kit (laboratorios Macherey-Nagel)**: Diseñado para el aislamiento de fragmentos de ADN mayores de 50 pb y de hasta 1000 pb, procedentes de plasma tratado con EDTA. Permite volúmenes de elución de entre 5-30  $\mu\text{L}$ , resultando un ADN altamente concentrado.

→ **MagnaPure LC System y High Pure PCR Template Preparation Kit (Laboratorios Roche)**: Métodos basados en una aproximación química enzimática a la lisis celular, junto a inactivación de la nucleasa y cromatografía de absorción para la purificación del ácido nucleico. El origen de las muestras puede ser sangre completa, células cultivadas, 200  $\mu\text{L}$  de capa leucocitaria, tejido sólido, etc.

→ **CST Genomic DNA Purification Kit (laboratorios Invitrogen)**: Tecnología Gene Catcher fundamentada en una cobertura ionizable que puede unirse covalentemente a la superficie de una "perla magnética", una membrana o tubos y placas de plástico. Cuando esa cobertura está cargada positivamente, funciona como una superficie capaz de unir eficientemente los ácidos nucleicos. Alterando posteriormente el pH de los buffers, se cambia la carga de la superficie de forma que los ácidos nucleicos sean liberados y recuperados en la solución. Las muestras posibles son sangre fresca completa, sangre almacenada con EDTA, heparina o citrato, muestras congeladas e incluso muestras antiguas y degradadas. Los volúmenes de sangre requeridos pueden estar entre 0,3-1 mL o 3-10 mL.

### 3. Métodos para la amplificación, detección e identificación de DNA fetal.

Una vez purificados los fragmentos de ADN, hay que aumentar las diferencias existentes entre el ADN fetal y materno.

#### **Enriquecimiento de la muestra.**

Una limitación técnica para aislar DNA fetal en sangre materna es que su proporción es de tan solo el 3-6 %, aunque algún estudio lo eleva al 19%. Este porcentaje ha de ser aumentado, ya sea a expensas del numerador (ADN fetal), o disminuyendo parte del denominador (ADN materno). Para llevar a cabo la primera posibilidad se han desarrollado métodos de enriquecimiento del ADN. Algunos están basados en la demostración de que las moléculas de ADN fetal circulantes en sangre materna, con una longitud media inferior a 313 pares de bases (pb), son más cortas que las maternas. Por tanto, al usar un fraccionamiento de tamaño estándar que seleccione exclusivamente moléculas de ADN con una longitud inferior a 300 pb, se enriquece el DNA fetal de tal manera que llegue a ser el 70% del ADN total de la muestra. Este procedimiento presenta tendencia a la contaminación del ADN al usar técnicas de fragmentación del mismo mediante electroforesis en gel de agarosa. La disminución o supresión de ADN materno consiste en la adición de formaldehído al plasma, estabilizando las células e inhibiendo la liberación de ADN. De esta manera, reduciendo la presencia de ADN libre materno, aumenta la proporción de DNA fetal.

#### **Amplificación y detección de ADN fetal.**

El método más común para la amplificación de ADN es la PCR en cualquiera de sus variantes. Consiste en una técnica de biología molecular usada para la síntesis in vitro de secuencias específicas de ADN y que se basa en la repetición de un ciclo formado por 3 etapas:

1. Desnaturalización de la doble cadena de ADN.
2. Hibridación de los iniciadores a la zona 3' específica de cada una de las hebras que se acaban de separar.
3. Elongación del cebador por actuación de la ADN polimerasa, creándose dos cadenas complementarias (una por hebra).

Con ella se consigue la replicación del ADN que se realiza en los organismos eucariotas por parte de la enzima ADN polimerasa. Dicha enzima realiza la síntesis de una cadena complementaria de ADN en el sentido 5'→3', usando un molde de cadena sencilla. Necesita iniciar el proceso con los cebadores (primers), que son una pareja de oligonucleótidos sintetizados de manera que sean complementarios a cada uno de los extremos 3' del fragmento de ADN que se desee amplificar.

Otros métodos que no tienen como base la PCR.

- **Hibridación in situ fluorescente (FISH):** Técnica de citogenética molecular para detectar la localización de secuencias de ADN conocidas en determinados cromosomas, empleando sondas (probes) fluorescentes que se unen a determinadas partes del cromosoma con las que muestran un alto grado de similitud. El número de

señales fluorescentes observadas mediante microscopía fluorescente indica el número de cromosomas presentes. Los resultados se obtienen entre 24-48 horas.

- **Inmunoprecipitación de ADN metilado (MeDIP):** Su base asienta en que ciertos genes del ADN materno están metilados (silenciados) pero desmetilados en el feto (activos), por lo que es posible distinguir los alelos fetales de los maternos identificando estas regiones. Actúa sobre el ADN enriqueciendo las regiones altamente metiladas mediante uso de anticuerpos específicos para 5-metil-citosina o proteínas de unión a metilo. Posteriormente hibrida el ADN genómico y el anticuerpo.
- **Espectrometría de masas (MS):** Técnica experimental analítica basada en la posibilidad de separar especies moleculares según su masa. Es capaz de convertir las moléculas en iones a los que se les pueda dirigir y manipular por aplicación de campos eléctricos y magnéticos. La identificación de DNA fetal siguiendo este método consiste en el análisis de la masa exacta de cada fragmento de ADN para determinar su secuencia genética y, por tanto, detectar alelos específicos fetales que se distingan de las secuencias maternas por una diferencia tan mínima como una única base.
- **Secuenciación masiva en paralelo (massive parallel sequencing, MPS):** Puede basarse en:
  - a. **Pirosecuenciación del ADN:** Mide la liberación de pirofosfato en una reacción de polimerización mediante una serie de reacciones enzimáticas acopladas que liberan luz cada vez que se incorpora un nucleótido. Producen una imagen que se analiza para proporcionar flujogramas que, interpretados por ordenador, devuelven la secuencia exacta de los nucleótidos.
  - b. **Secuenciación por un finalizador químico reversible:** Método basado en la polimerización del ADN donde la incorporación de un nucleótido, marcado con fluorescencia, impide que ésta siga creciendo. Tras detectar la señal fluorescente se puede incorporar otro nucleótido marcado comenzando un nuevo ciclo.
  - c. **Secuenciación por enzimas ligasas:** Consigue secuenciar mediante unión de octámeros marcados que emiten una señal fluorescente.
  - d. **Inmunoprecipitación de la proteína de alta movilidad grupo N (HMGN5-IP-seq):** En esta técnica los nucleosomas constituyen la diana. El tamaño medio más grande de DNA fetal es de 169 pb, longitud que corresponde a la del ADN envuelto en un cromatosoma, que conforma un nucleosoma unido a una histona H1. Las proteínas de alta movilidad del grupo N (HBGN) son las únicas proteínas del núcleo que reconocen específicamente la estructura genética del core nucleosomal. Una de estas proteínas, la HMGN5, tiene una estructura molecular y un patrón de expresión únicos y parecen estar restringidas a la placenta y al sistema reproductivo. Esto significa que la inmunoprecipitación de la HMGN5 de ADN circulante puede enriquecer nucleosomas trofoblásticos específicos y que, analizados posteriormente mediante MPS, es la técnica conocida como HMGN5-ChIP-seq.
- **Chips de ADN de polimorfismos de un solo nucleótido (DNA-SNP-array):** un chip de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) es un conjunto de fragmentos de ADN

unidos a una superficie sólida. Esta técnica se basa en la convergencia de hibridación del ADN, microscopía de fluorescencia y captura del ADN en una superficie sólida.

#### 4. Identificación de secuencias específicas de DNA fetal

Existen ácidos nucleicos expresados exclusivamente por el feto, cuya detección en sangre materna permite la selección específica de una parte del ADN y por tanto, un análisis selectivo. Además, su presencia significa que pueden ser usados para cuantificar la cantidad de DNA fetal en sangre materna, independientemente del sexo. Este último dato es relevante ya que, hasta ahora, no ha sido posible discriminar directamente entre ADN materno y fetal para la cuantificación de cromosomas, a parte del cromosoma sexual y presente exclusivamente en fetos varones.

Entre los métodos que están siendo desarrollados para detectar marcadores fetales universales, destacan:

- Métodos para la detección de secuencias específicas de ADN localizadas en cromosomas autosómicos (no sexuales), y que pueden ser demostrados como herencia paterna:
  - **Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP):** Son puntos que difieren entre el genoma paterno y materno sin implicar que se trate de una enfermedad. Esta técnica requiere un enriquecimiento previo de la muestra y análisis por MS.
  - **Polimorfismo de repeticiones cortas en tándem (STR):** Son segmentos polimórficos que pueden variar entre el genoma paterno y materno. Al amplificarlos, teniendo en cuenta que el feto tendrá dos diferentes, uno por alelo de herencia paterna y otro por herencia materna diferentes entre sí, se obtendrán dos productos de mayor entidad (los propios maternos y el heredado por el feto) y uno más pequeño correspondiente a la herencia paterna.
  
- Métodos epigenéticos
  - **Metilación1,15:** Existen perfiles de metilación diferentes entre el ADN materno y el fetal. Se ha demostrado la posibilidad de detección del gen SERPINB5, hipometilado en la placenta pero hipermetilado en ADN materno, y la factibilidad de este método mediante la alta correlación existente entre las concentraciones halladas de SERPINB5 hipometilado y el gen sex-determining región Y (SRY), presente en el brazo corto del cromosoma Y. La especial localización de este gen SERPINB5 (cromosoma 18) permite una aproximación diagnóstica de aneuploidías debidas a sobreexpresión de este cromosoma. Posteriormente se han descrito otros marcadores fetales epigenéticos como el gen RASSF1A, presente en el cromosoma 3 y numerosos marcadores existentes en el 21. Para llevar a cabo esta técnica es necesario el uso de bisulfito, que puede originar la degradación del ADN. Recientemente se han descubierto patrones de metilación inversos, hipermetilados en el ADN fetal e hipometilados en ADN materno, que resolverían el problema del bisulfito. Con ellos podrían usarse enzimas de

restricción sensibles a la metilación, lisando la secuencias hipometiladas pero dejando intactas las hipermetiladas.

- **Análisis del ratio alélico:** Se basa en la diferencia existente entre el ratio alélico de un sujeto sano que es 1:1, y el de un feto afectado por alguna aneuploidía que será 2:1, 1:2 o incluso 1:1:1. Este método solo es posible utilizarlo si el feto es heterocigoto en el locus diana.
- **Métodos proteómicos:** Tecnología muy reciente fundamentada en la detección en sangre materna de proteínas codificadas por genes que se expresan exclusivamente en la placenta y/o en el feto.

## Técnicas de confirmación (Técnicas invasivas)

### Amniocentesis

Es una de las técnicas más utilizadas para detectar anomalías antes del nacimiento y se recomienda realizarla entre las semanas 15 y 17 del embarazo. Durante el proceso, el feto se controla ecográficamente. Así, el médico comprueba la frecuencia cardiaca, la edad del feto, la posición de la placenta, la localización del líquido amniótico y el número de fetos. A continuación, guiado por la ecografía, inserta una aguja a través de la pared abdominal hasta alcanzar el líquido amniótico, del cual se toma una muestra para analizarla, y finalmente se retira la aguja. Por lo general, los resultados tardan entre 1 y 3 semanas. Las mujeres con un Rh-negativo reciben globulina inmune Rh0 (D) después del procedimiento para disminuir el riesgo de sensibilización por la exposición a la sangre del feto. Se pueden practicar dos tipos:

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

### Complicaciones

- 1) Pérdida de líquido amniótico (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
- 2) 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.
- 3) 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. 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. 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
- 4) Transmisión Vertical
- 5) Fracaso de cultivo: Descrito en las complicaciones de la biopsia corial

6) Mosaicismo Placentario (GENETICA): consiste en la existencia de dos o más líneas celulares en la placenta pero no en el feto o 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 disomia uniparental, que de comprender genes con impronta génica puede comportar repercusiones clínicas. 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. Su presencia puede obligar a realizar otros estudios como amniocentesis, cordocentesis o 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 coriones muy infrecuente en el estudio de líquido amniótico.

### 7) Pérdidas fetales

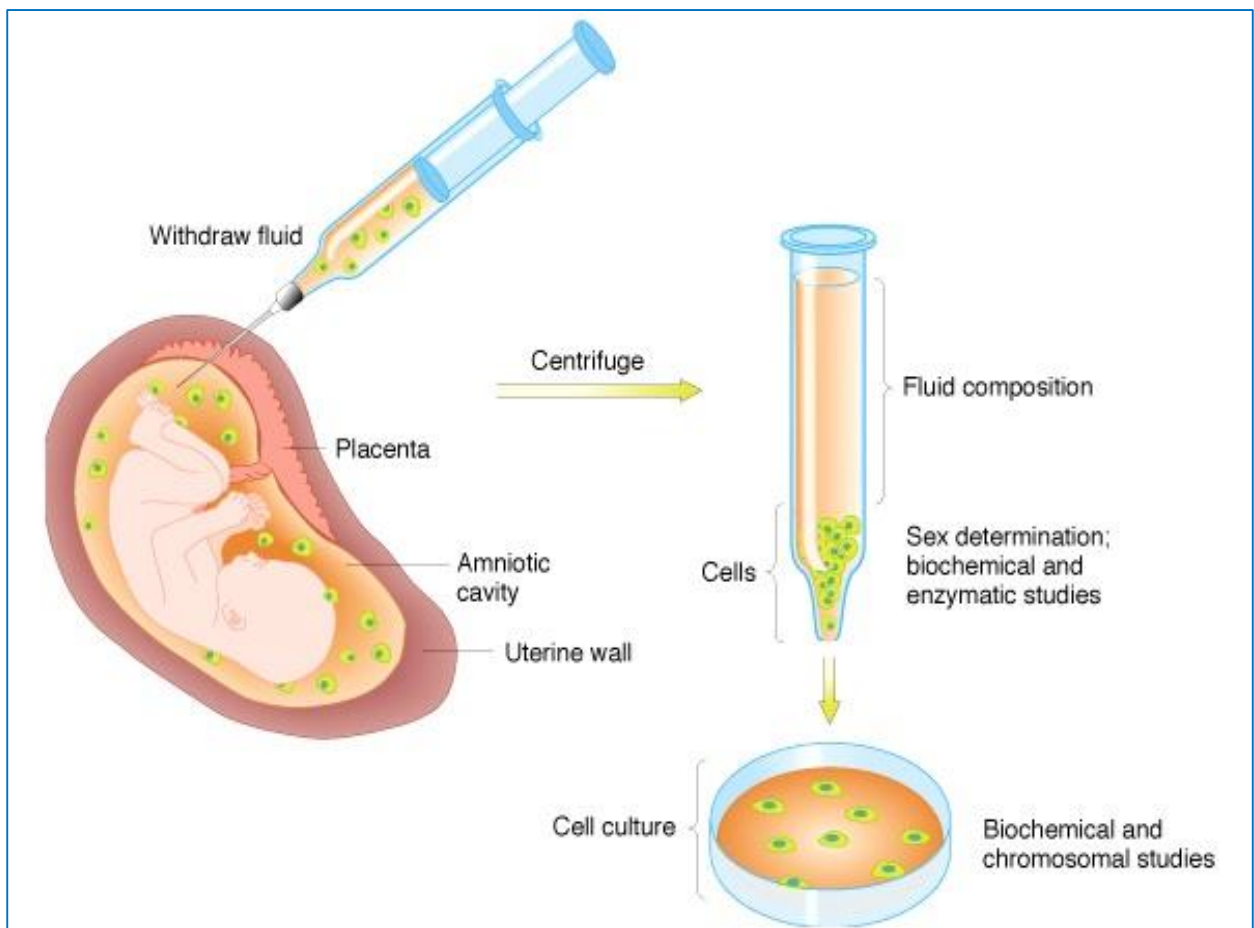


Figura que representa el proceso de extracción del líquido amniótico y su posterior procesamiento con el fin de analizar el contenido cromosómico de los amniocitos:



## Biopsia de vellosidades coriales (BVC)

Para la obtención de la muestra de vellosidad corial (trofoblasto) se realiza una ecografía para conocer la edad gestacional, la morfología fetal, la localización placentaria y la vía de acceso.

Se puede llevar a cabo por dos vías:

- Transcervical (BVC-TC): punción mediante aguja ecoguiada
- Transabdominal (BVC-TA): introducción transcervical de fórceps o cánula de aspiración.

### Complicaciones:

- 1) Pérdida fetal
- 2) Mosaicismo placentario
- 3) Fracaso en la obtención de muestras: es la imposibilidad de llegar a un diagnóstico por motivos de calidad de la muestra o técnicos. Se estima que es del 0,1%. Cuando ocurre se oferta una amniocentesis con el fin de poder obtener un resultado.
- 4) Reducción de extremidades
- 5) Preeclampsia
- 6) Metrorragia
- 7) Infección
- 8) Transmisión vertical de infecciones virales
- 9) Complicaciones Obstétricas



## Cordocentesis

Técnica para extraer sangre fetal, mediante la punción del cordón umbilical con una aguja asistida con ecografía. Se extraen de 3 a 5 mL 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). La cordocentesis puede realizarse a partir de la 20+0 semana de gestación, en casos favorables a partir de la 18+0 semana de gestación. Esta técnica está indicada cuando hay dudas diagnósticas tras una amniocentesis o una biopsia corial.

## Complicaciones

- 1) 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.
- 2) Hemorragia en la zona de punción: es muy común (> 80%).
- 3) Bradicardia fetal
- 4) Trombosis del vaso puncionado
- 5) Dinámica uterina: en el 7% de los casos aparece un patrón irregular de dinámica
- 6) uterina, pero la técnica en sí no se asocia con un aumento del riesgo de parto pre-término.
- 7) Infección y el desprendimiento placentario son excepcionales.

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

El programa del cribado prenatal de la CAPV tras una revisión sistemática informa los siguientes hallazgos en relación a las pérdidas fetales tras la realización de una técnica 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 (19) 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 (20), 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.

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 (21).

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología refiere una tasa de pérdidas de 1/300 a 1/500 en las técnicas invasivas (22).

Los datos de los estudios randomizados, las revisiones sistemáticas y un registro nacional; son concluyentes con una tasa de pérdida fetal de 0,51-0%, tanto para la amniocentesis como la BVC por vía abdominal (23).

Aunque en algunos estudios los datos indican un mayor riesgo con la BVC por vía vaginal (24), hay otros estudios donde no se han encontrado tasas elevadas de pérdida fetal tras la BVC-TC105, (25).

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 experimentad (20,22,26) (Nivel B de evidencia). Esta afirmación también está suscrita en una revisión Cochrane (24,27). 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 (28) y por ello los riesgos solo se igualan en centros con experiencia (29). 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 (30).”

Las referencias de esta revisión realizada por la CAPV quedan recogidas en la bibliografía.

## Revisión sistemática y búsqueda de evidencia científica del test diagnóstico cffDNA

### 1) Metodología

Se realizó una búsqueda de evidencia científica a partir de resúmenes de revisión explícita (Dynamed) y no explícita (Uptodate). La palabra clave que se incluyó fue “screening prenatal” y se introdujo en la herramienta de búsqueda Access Medicine, realizando un desglose de los resultados de la búsqueda en forma de resúmenes de los cuales se seleccionaron Uptodate y Dynamed. En uptodate se seleccionaron los siguientes puntos (La última revisión fue realizada en octubre del 2014):

- *Down síndrome: Prenatal screening overview*
- *Laboratory issues related to maternal serum screening for Down Syndrome.*
- *Non-invasive prenatal diagnosis using cell-free nucleic acids in maternal blood.*

Se elige un artículo de entre todos los que aparecen: **NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy**. J.Genet.Couns., 2013, 22, 1, 4-15, United States.

Se realiza búsqueda lateral de este artículo eligiéndose otro artículo del que se extraen un total de 15 artículos más, cuyo objeto de debate principal es el estudio coste-efectividad que supondría incluir en un sistema sanitario la prueba del test DNA fetal en el cribado prenatal.

Se han revisado programas de cribado prenatal del País Vasco, Cantabria, Andalucía y Galicia y los datos estadísticos demográficos se han obtenido de INE, EUSTAT y EUROCAT.

### Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Población: Mujeres embarazadas.
- Intervención: Test sanguíneo para el diagnóstico de aneuploidías usando ADN fetal libre en sangre materna.
- Comparación: cribado combinado, contingencia, herramienta diagnóstica y Amniocentesis.
- Resultados: Seguridad, eficacia de la prueba en términos de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y cociente de probabilidad) y precisión de la prueba, así como efectividad en relación al diagnóstico de aneuploidías.

Criterios de exclusión:

- Estudios no originales: cartas al director, editoriales, comentarios, revisiones de tipo narrativo.
- Resúmenes, comunicaciones a congresos, encuestas, protocolos.
- Estudios experimentales “ex vivo” o “in vitro”.

## 2) Síntesis de la evidencia encontrada del actual programa de cribado implantado y el que pretende evaluarse (test cffDNA).

### Tasa de detección y Valores Predictivos del SD

	Sensibilidad	Especificidad	Tasa de Falsos Positivos	Tasa de Falsos Negativos	Fuente
Cribado Combinado 1er trimestre	88,62%	95,84%	4,16%	11,38%	CAPV 2013
Test DNA fetal	99,30%	99,84%	0,16%	0,70%	(16,31-34)

Conclusión de la validez diagnóstica:

La diferencia en sensibilidad y especificidad es claramente superior en el test del DNA fetal, además de conseguir una tasa de falsos positivos cuatro veces menor.

### 3) Comparación de las diferentes estrategias de cribado prenatal

En la actualidad existen varias estrategias de cribado prenatal de aneuploidías fetales y la elección de una u otra depende de la Comunidad Autónoma que lo realice. Según el National Society of Genetic Counselors (NSGC), en un artículo publicado en el año 2012, la estrategia de cribado prenatal elegida depende del acceso que un centro sanitario tenga a ecografistas cualificados o a ginecólogos especializados en la práctica de técnicas invasivas (35).

En este trabajo sólo se exponen las estrategias que son objeto de estudio y que pretenden compararse con el fin de evaluar cuál de ellas es la mejor en términos de coste-efectividad.

ESTRATEGIAS PROPUESTAS:

- Cribado combinado (programa actual)
- Cribado Contingencia → Cribado combinado ± test DNA fetal
- Cribado Universal
- DNA fetal como test diagnóstico de primera línea

Estrategia cribado **COMBINADO** del primer trimestre:

Es el programa actual del cribado de la CAPV y se realiza entre la semana 8-13<sup>+6</sup> de gestación:

→Se miden los marcadores bioquímicos  $\beta$ hCG yPAPP-A en sangre materna, considerándose las semanas 9-10 el momento más adecuado para la obtención de la muestra.

→Datación de la edad gestacional: las embarazadas acuden a realizarse la ecografía según la fecha calculada a partir de la Fecha de Última Regla (FUR) entre 11 y 13<sup>+6</sup> semanas. Se mide la Traslucencia Nucal, considerando a partir de 3,5 mm elevada probabilidad de síndrome de Down. La probabilidad de obtener una medición de TN disminuye tras las 13 semanas, debido a que el feto adopta una postura vertical que dificulta la obtención de una imagen satisfactoria.

El resultado final del cribado es el riesgo, que es un cálculo de probabilidad de padecer la trisomía 21, 13 y 18 que se obtiene automáticamente del programa SsdwLab6.

En cribado de la CAPV se considera riesgo elevado toda aquella razón  $>1/270$ .

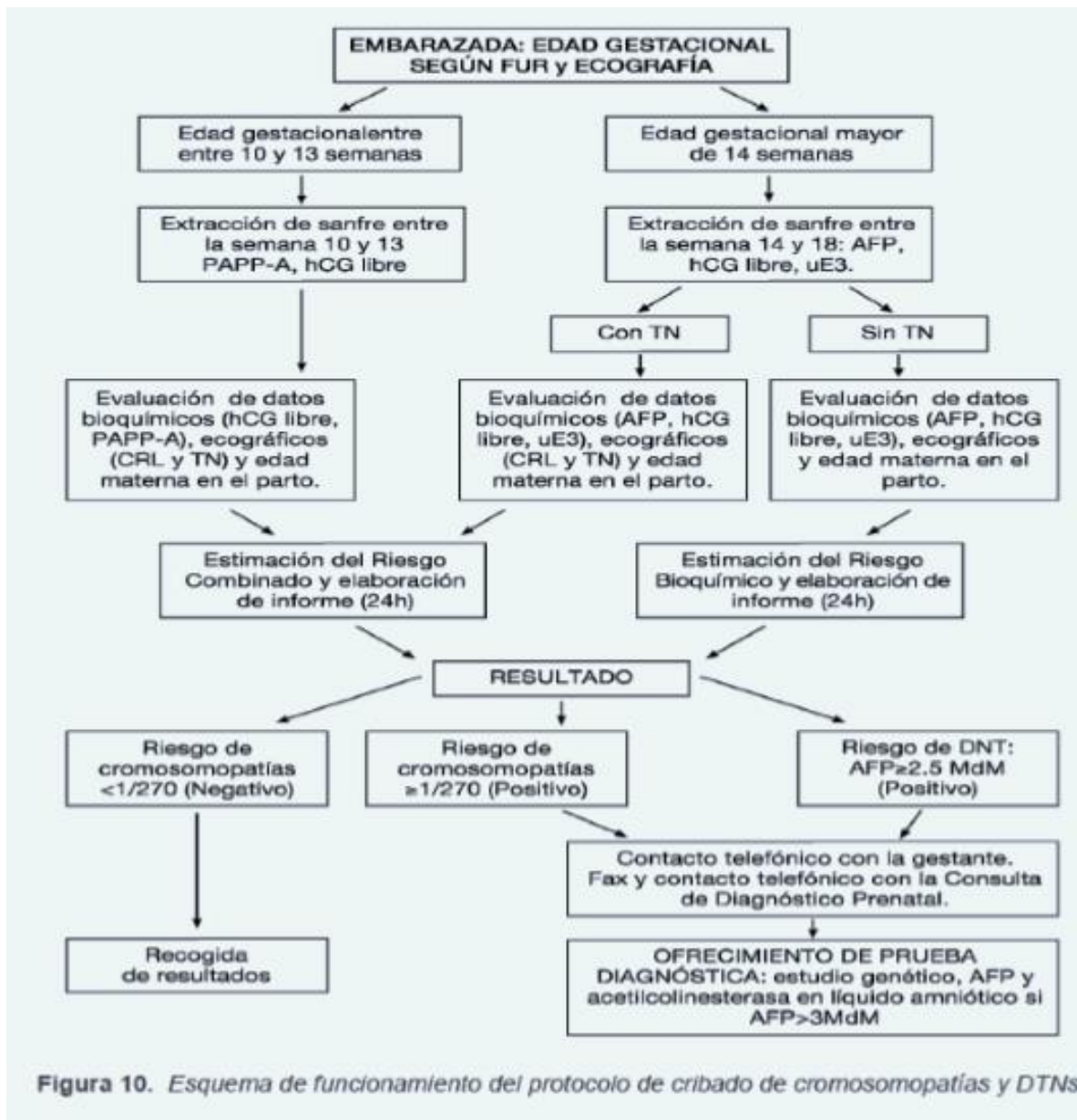


Figura 10. Esquema de funcionamiento del protocolo de cribado de cromosomopatías y DTNs

Algoritmo del cribado combinado Fuente: Sociedad Española de Química Clínica (SEQC) (36).

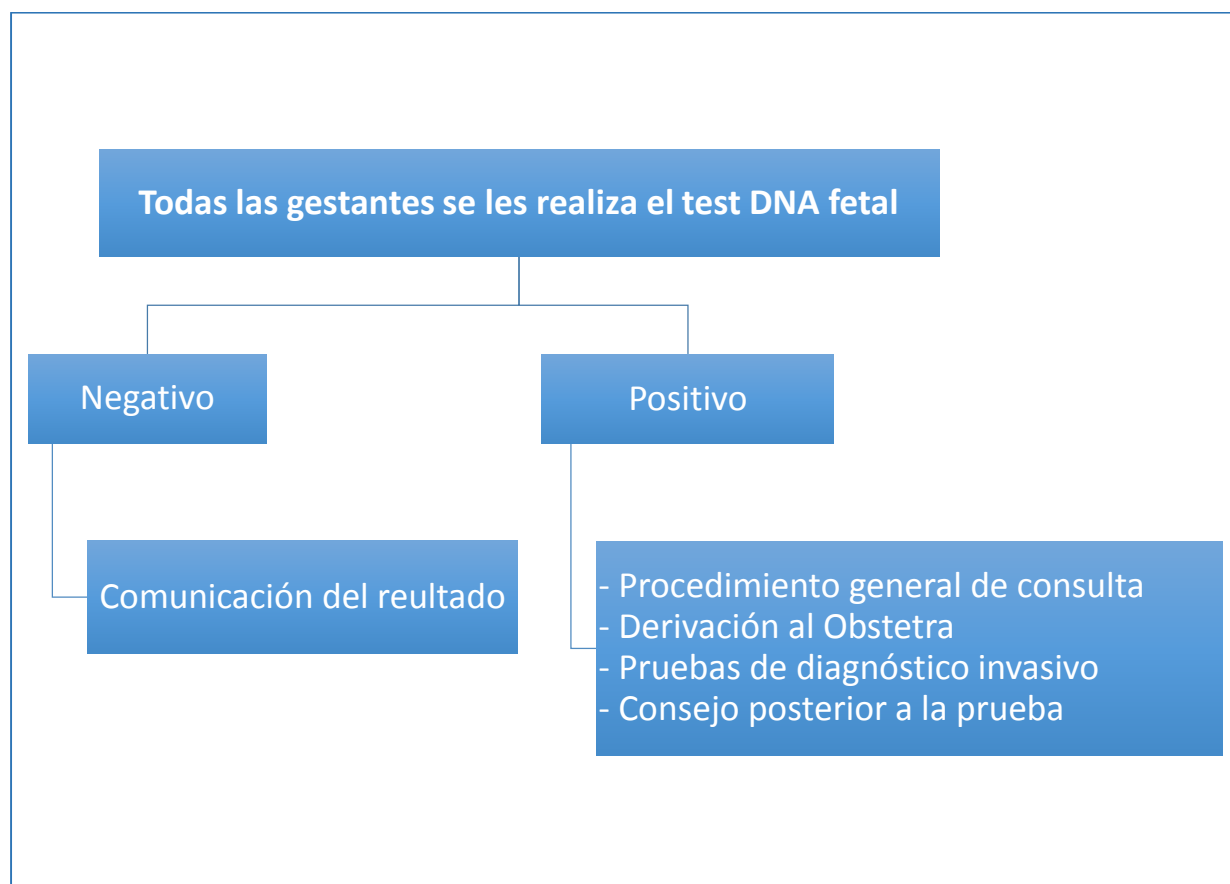
### **Estrategia cribado UNIVERSAL**

Screening prenatal que emplea como primera opción el test DNA fetal en todas las gestantes. Reemplaza al actual cribado prenatal combinado del primer trimestre, no siendo necesario el estudio de marcadores ecográficos ni bioquímicos en relación al síndrome de Down. En caso de dar un resultado positivo se empleará como diagnóstico de confirmación una técnica invasiva (Biopsia Corial o Amniocentesis) junto con consejo genético. Puede realizarse desde la semana 10 hasta la semana 21 de gestación.

El inconveniente que se plantea es que su implantación supone una sustitución total del actual programa cribado prenatal, proceso que aun así requeriría de la coexistencia de ambas estrategias, con el fin de asegurar una continuidad hasta que pudiera ser consolidado definitivamente.

Según estudios publicados en Australia, Inglaterra, Holanda, Estados Unidos, Canadá y Bélgica que emplean modelos teóricos de gasto sanitario es una alternativa que aún no puede asumir económicamente un sistema sanitario, hasta que el precio no se actualice a la baja, situación que se producirá dentro de 2 a 3 años.

El algoritmo de actuación sería el siguiente:

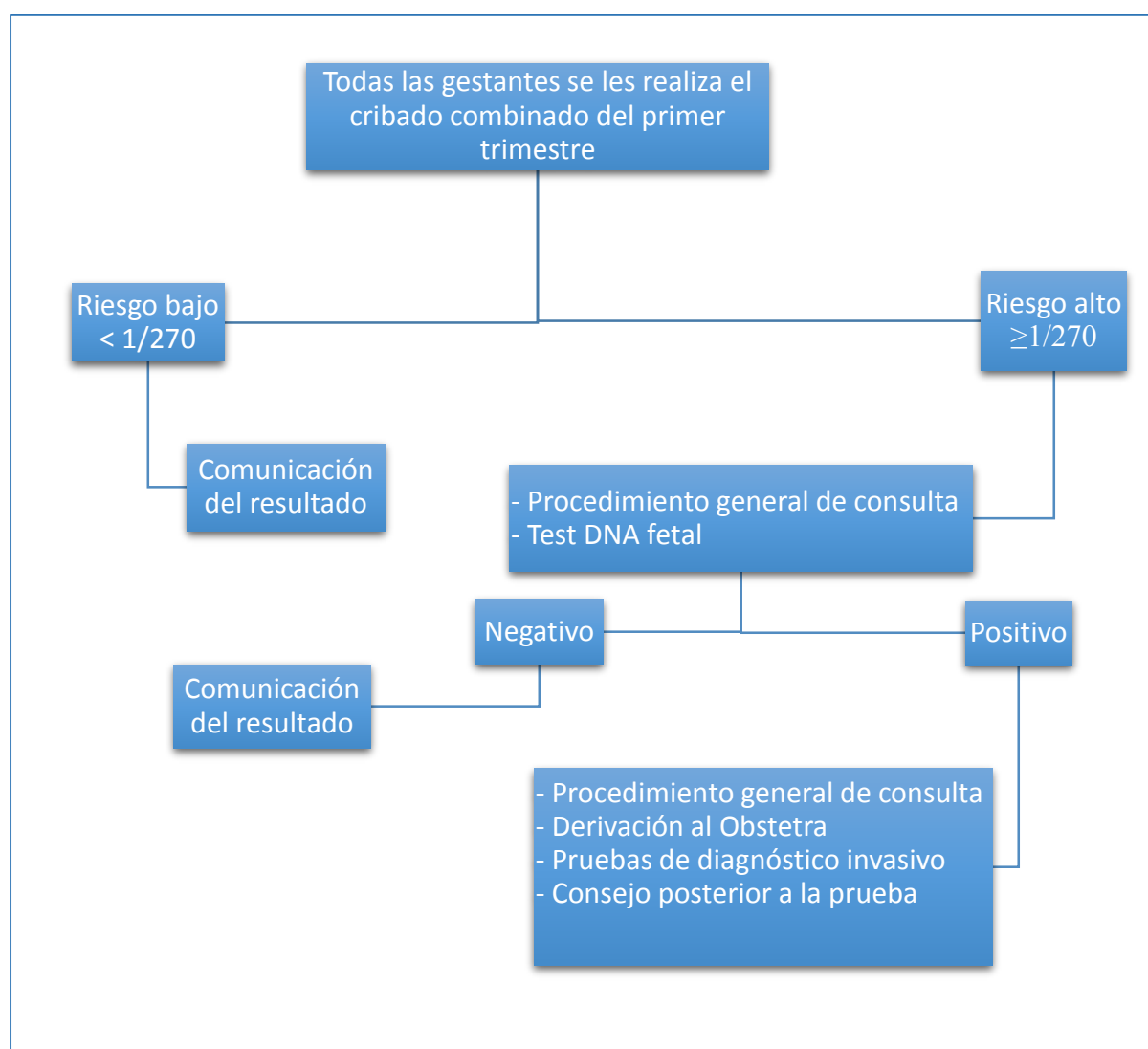


### **Estrategia cribado de CONTINGENCIA:**

Screening prenatal que emplea como primera línea el cribado combinado del primer trimestre a todas las gestantes. La primera parte del cribado es el mismo que el método de cribado actualmente en vigor, en el que se analizan los marcadores ecográficos y bioquímicos que junto a la edad materna y otros parámetros como la etnia, hábito tabáquico y antecedentes de síndrome de Down calculan el riesgo de portar trisomía. El test DNA se emplea como segunda línea de diagnóstico en todas aquellas gestantes que han dado un riesgo  $\geq 1/270$ . En caso de dar un resultado positivo se empleará como diagnóstico de confirmación una técnica invasiva (Biopsia Corial o Amniocentesis) junto con consejo genético.

Una ventaja que tiene esta estrategia es que sería una implantación secuencial del test DNA fetal en lugar de una sustitución total como ocurriría con el cribado universal, puesto que parte del programa ya está implantando, aprovechando la misma plataforma y aspectos organizativos del actual programa de cribado prenatal combinado.

El algoritmo de actuación sería el siguiente:

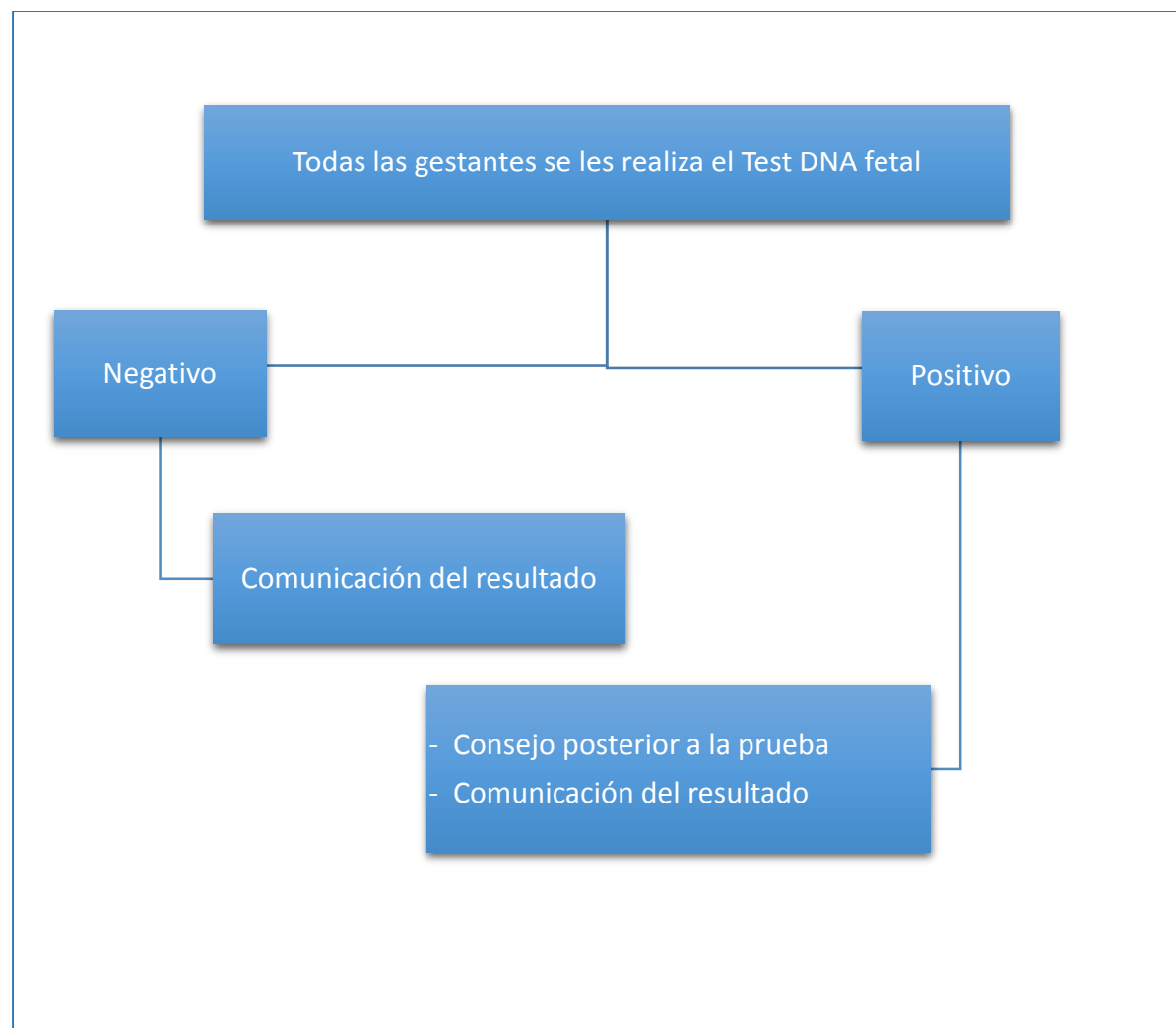




### Estrategia DNA fetal como TEST DIAGNÓSTICO

La herramienta de screening y confirmación es la misma, empleándose el test DNA fetal en primera línea. Tras un resultado positivo se le comunica directamente a la gestante con el debido consejo genético, pero sin realización de técnicas invasivas posteriores de confirmación.

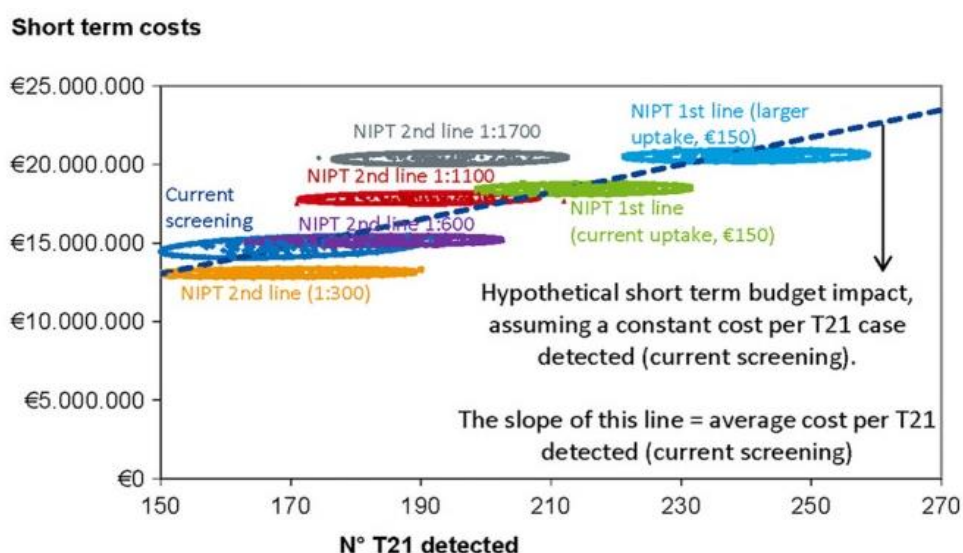
Esta estrategia es el modelo más simple, puesto que reduce todo el estudio a una sola prueba, aparentemente reduciendo costes. Sin embargo, los estudios que comparan el test DNA fetal como herramienta de cribado versus herramienta diagnóstica coinciden en que la mejor opción en términos de coste-efectividad es emplear el test DNA fetal como herramienta de cribado (37). Uno de los grandes inconvenientes de utilizarlo como herramienta de diagnóstico es que los falsos positivos no se confirman con ninguna otra técnica, y hasta que no se consigan cifras de 100% de especificidad, el número de elecciones de finalización de embarazo es mayor que el número de pérdidas por amniocentesis cuando es utilizado como diagnóstico en lugar de como screening.



### 3) Análisis de coste-efectividad de cada una de las estrategias y extrapolación de la información a una población con características semejantes a las de la CAPV.

El análisis coste-efectividad se ha basado en la comparación de la relación del coste que supone la detección de un caso de SD, según las diferentes estrategias del cribado analizadas anteriormente.

En la tabla 4.1 se adjunta el coste unitario de cada prueba obtenido de la tarifa de precios de Osakidetza publicada en enero del 2014, así como el precio del test DNA fetal obtenido de un estudio de evaluación coste-efectividad realizado en Bélgica, país con sistema sanitario parecido al nuestro. En este estudio se evalúan las mismas estrategias pero aplicado a una población nacional, más grande que la CAPV y las conclusiones son que el test del DNA fetal conseguiría reducir el número de pérdidas fetales secundarias a amniocentesis sin que aumenten los costes a corto plazo. A continuación se expone la gráfica que sintetiza el estudio y en el que la estrategia más económica ha sido el test DNA fetal como segunda línea (cribado contingencia) a partir de un riesgo 1/300, que es menos estrecho que el que se propone en la CAPV.



Los datos de población se han obtenido del INE y del EUROCAT para el año 2011 (Anexo 1). Se hace el estudio en este año porque no hay datos de prevalencia para SD en EUROCAT posteriores al 2011. A pesar de ello, los datos pueden extrapolarse a la situación actual porque el cribado combinado se extendió a la red de Osakidetza a partir del 2010. La metodología para el cálculo de costes que se ha seguido es la utilizada en el informe de evaluación de Osteba 2006.

Como premisas para el cálculo se ha considerado que:

- Que el 100% de las mujeres gestantes aceptarían participar en el programa de cribado.
- El 100% de las mujeres en las que el cribado serológico indicó alto riesgo aceptaron someterse a amniocentesis.
- El riesgo de pérdida fetal asociado a la amniocentesis es del 1%.

Según los resultados obtenidos de este análisis coste/efectividad, la estrategia mejor coste-efectiva es el cribado de Contingencia en el que se estima un coste de 20.523 € por cada caso de SD

confirmado (1.161.611 € coste total del programa), seguida del actual programa de cribado Combinado del primer trimestre (25.182 € por cada SD confirmado o un coste total 1.427.846 €).

La estrategia peor coste-efectiva sería el cribado Universal que plantea realizar el test DNA fetal en primera línea a todas las gestantes, ascendiendo los costes por SD confirmado a 150.877€ (9.588.252 € coste total), siendo 6 veces más caro confirmar un caso de SD que el actual programa combinado, y por lo tanto no asumible por ningún sistema sanitario.

La estrategia que utiliza únicamente el test DNA fetal como herramienta de diagnóstico a pesar de que se ahorrarían los costes derivados de la amniocentesis, no podrían ser confirmados un 32.7% de falsos positivos, dando un resultado que puede conllevar a un daño no deseado y evitable.

Se ha hecho una estimación del precio del test DNA fetal a partir del cual podría aceptarse realizar un cribado Universal, siempre que fuera un coste total parecido al actual programa, siendo este precio a partir de 65€. Es una estimación muy exigente, aunque no descienda tanto el precio sí se actualizará a la baja gracias a que finalmente será un método automatizable. De hecho, Sequenom (compañía fabricante de test diagnósticos) ha anunciado la salida próxima al mercado de un test DNA fetal low-cost de aproximadamente 250€ (32).

Concepto	Fuente	Precio 2014
Tríptico informativo		1€
Pruebas bioquímicas	Osakidetza (38)	BhCG= 1,5 URV= 14,40 € PAPP-A= 2 URV= 19,20 € TOTAL= 33,6 €
Ecografía (medición TN)	Osakidetza (38)	3,03 URV = 65,99 €
Test DNA fetal	BMJ Open (32)	≈ 495 €
Amniocentesis	Osakidetza (38)	338,21 €
Cariotipo amniocentesis	Osakidetza (38)	450,80 €
Pérdida fetal espontánea	Osakidetza (38)	1256,45 €

**Tabla 4.1.** Tablas de tarifas de Osakidetza 2014 (22) y precio test DNA fetal en Bélgica (publicación BMJ (32) 2014.)

A continuación se muestra la tabla de resultados definitivos de cada una de las estrategias. En el Anexo 2 están disponibles las tablas de cálculo necesarias para el cálculo de costes.

Estrategias	Coste/SD confirmado	
	Coste total (€)	(€)
<b>Combinado</b>	1.427.846	25.182
<b><u>Contingencia</u></b>	<u>1.161.611</u>	<u>20.523</u>
<b>Universal</b>	9.588.252	150.877
<b>Herramienta diagnóstica</b>	9.510.500	149.654
<b>Universal rentable (65€)</b>	1.421.627	22.370

Uno de los inconvenientes que tiene este trabajo es que no incluye los costes de implantación de la nueva tecnología.

#### 4) Ventajas e inconvenientes de las diferentes estrategias:

<b>Cribados</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Inconvenientes</b>
<b>COMBINADO</b>	-Actualmente implantado	-Menor sensibilidad -Mayor tasa de falsos positivos -Mayor nº amniocentesis -Intervalo de 8-13 semanas gestación corto
<b>CONTINGENCIA</b>	-Cambio secuencial ante futuro cribado universal -Sensibilidad de 99.3% -Menor tasa falsos positivos -Menor nº amniocentesis -Ampliable hasta 21 semanas gestación	-Confirmación amniocent. -Tecnología nueva con menos publicaciones
<b>UNIVERSAL</b>	-NO marcadores bioquímicos/ecográficos. -Elevada Sensibilidad y Especificidad -Menor nº de pasos -Ampliable hasta 21 semanas gestación -Cribado de otras alteraciones cromosómicas	-Elevado coste sanitario -Tecnología nueva con menos publicaciones -Sustitución total del actual cribado (cambio -Confirmación amniocent.
<b>Test DNA fetal como herramienta diagnóstico</b>	- Un único test= Simplicidad - Más económico que c.universal y contingente	-No hay confirmación de FP -Estudios no lo defienden

## 2.2 ADECUACIÓN AL PLAN DE SALUD DE LA CAPV

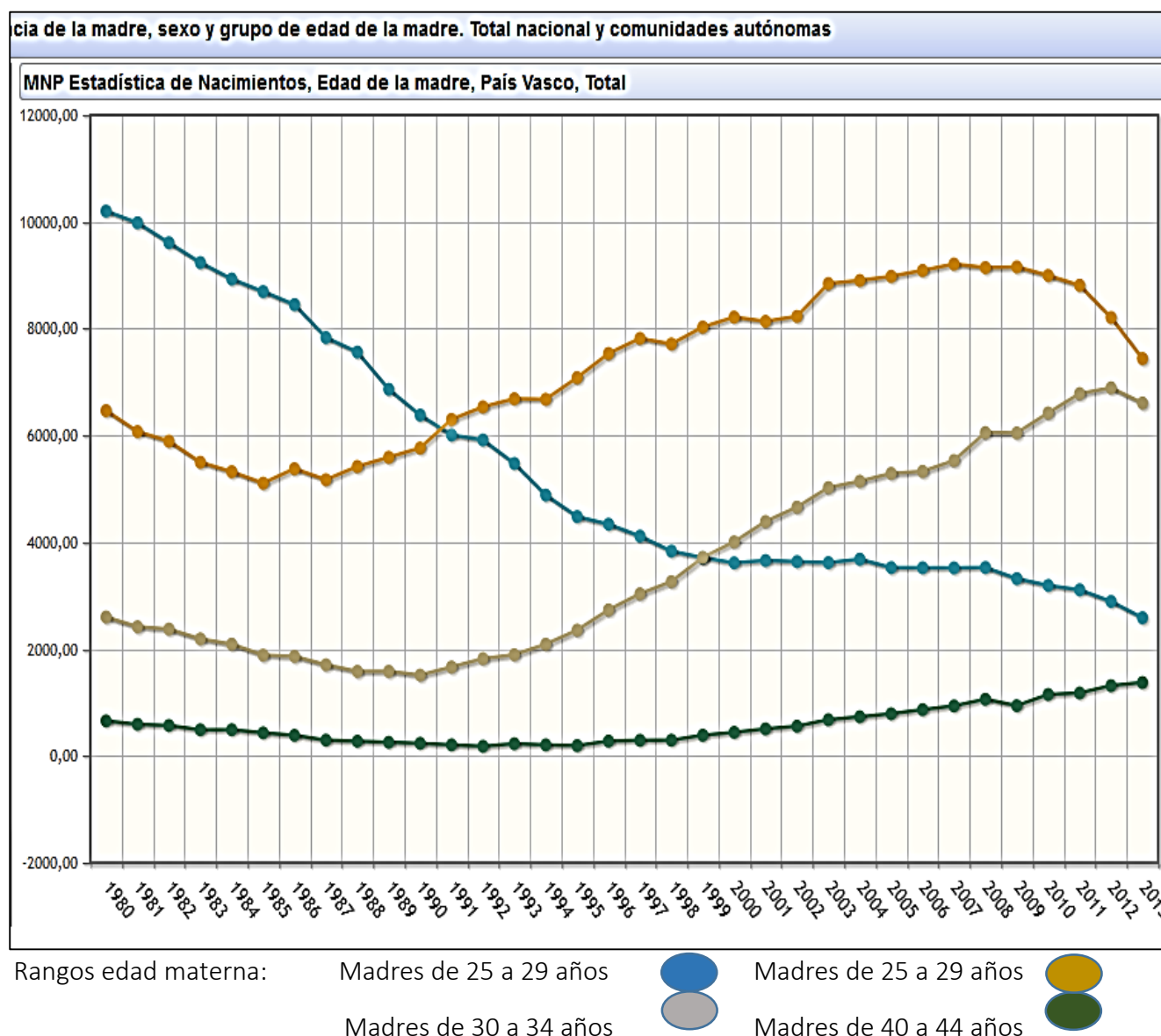
El plan de Salud del País Vasco 2013-2020 incluye en el ÁREA PRIORITARIA 4, SALUD INFANTIL Y JUVENIL, el desarrollo de políticas para mejorar las capacidades de la población infantil y juvenil de Euskadi, de vivir saludablemente, para minimizar los riesgos de las conductas no saludables y para mejorar las oportunidades sociales y afectivas, teniendo en cuenta la perspectiva de género.

Uno de los objetivos que menciona en esta área prioritaria es la consolidación del programa de Cribado Prenatal y el programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas.

El programa de cribado prenatal Síndrome de Down y otras cromosomopatías se amplió en 2010 a todas las embarazadas que controlan su embarazo en el sistema público. En 2012 participaron en el programa un total de 15.995 embarazadas. En el periodo 2009-2012 la tasa de positivos del programa fue 5,3%.

## Análisis de la situación en el País Vasco

En el País Vasco, según datos extraídos del Instituto Nacional de Estadística (INE), el número de nacimientos de madres de >35 años se ha triplicado desde 1980 hasta 2013. En la gráfica puede observarse como los nacimientos del grupo de madres de 35-39 años es la tendencia que mayor incremento ha experimentado, así como el descenso más marcado se ha producido en los nacimientos de madres < 30 años. Este comportamiento demográfico, entre otras causas se ha atribuido a la incorporación de la mujer al mercado de trabajo, motivo por el cual se retrasa la edad de maternidad.



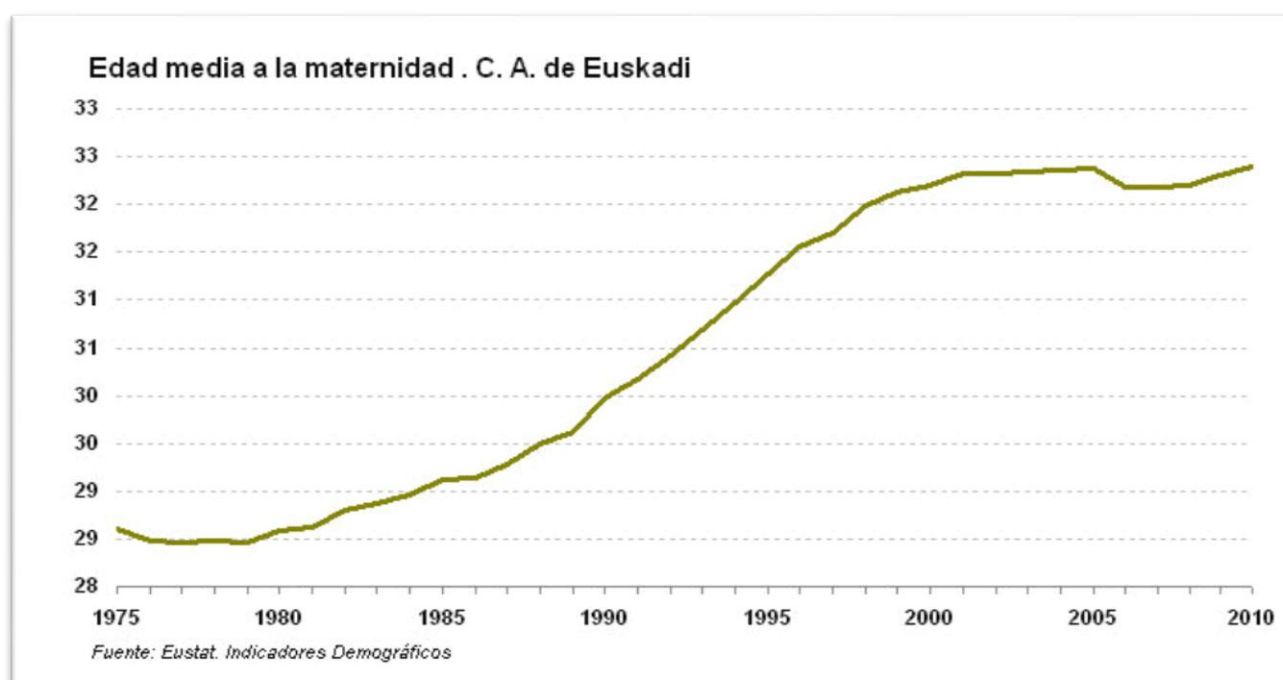
Fuente: INE. Movimiento Natural de Poblaciones. Número de nacimientos en País Vasco desde el año 1980 hasta el 2013. Cada línea representa el número de nacimientos según grupo de edad materna

En el País Vasco, la edad media en que las madres tienen su primer hijo/a se ha ido retrasando, así en el año 2013 se situó en 32.72 años, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), un año más que la media nacional (31.66), siendo la Comunidad Autónoma en la que más tarde se inicia la maternidad.

### Indicadores demográficos Básicos 2013. Datos por comunidades autónomas

	Tasa Bruta de Natalidad	Tasa Bruta de Mortalidad	Tasa de Mortalidad Infantil	Tasa Bruta de Nupcialidad	Indicador Coyuntural de Fecundidad	Edad media a la maternidad	Edad media al primer matrimonio	Esperanza de vida
Total	9,11	8,34	2,71	3,32	1,27	31,66	33,21	82,
Andalucía	9,71	7,83	3,14	3,15	1,34	31,20	32,30	81,
Aragón	8,74	10,01	1,80	3,28	1,30	31,94	33,28	83,
Asturias, Principado de	6,28	11,97	1,65	3,16	0,96	31,97	33,23	82,
Baleares, Illes	9,46	6,88	2,75	3,66	1,22	31,12	34,05	82,
Canarias	7,52	6,46	2,52	2,94	0,99	31,02	34,43	82,
Cantabria	8,21	9,52	3,31	3,33	1,18	32,15	33,16	83,
Castilla y León	7,11	10,98	3,14	2,89	1,13	32,26	33,65	83,
Castilla-La Mancha	9,15	8,75	2,36	3,15	1,30	31,58	32,48	83,
Cataluña	9,62	8,17	2,51	3,50	1,34	31,56	33,46	83,
Comunitat Valenciana	8,90	8,16	2,35	3,31	1,26	31,55	32,84	82,
Extremadura	8,09	10,06	2,03	2,86	1,22	31,68	32,25	81,
Galicia	7,17	11,05	2,08	3,11	1,04	32,33	33,15	82,
Madrid, Comunidad de	10,22	6,63	2,88	3,83	1,30	32,23	34,11	84,
Murcia, Región de	11,02	6,92	3,54	3,04	1,51	31,01	31,94	82,
Navarra, Comunidad Foral de	9,54	8,36	2,47	3,33	1,36	32,34	33,17	83,
<b>País Vasco</b>	8,81	9,08	2,30	3,36	1,30	<b>32,72</b>	34,17	83,
Rioja, La	9,16	9,06	3,10	3,17	1,33	31,85	33,10	83,
Ceuta	12,85	6,28	11,05	4,53	1,79	29,96	29,67	79,
Melilla	18,04	5,51	4,64	3,73	2,49	29,63	29,36	80,

Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)



Fuente: Instituto Vasco de Estadística (EUSTAT). Edad media de inicio de la maternidad en País Vasco hasta 2010.

## Detección prenatal de cromosomopatías en la CAPV

El País Vasco forma parte de la red de vigilancia epidemiológica de Anomalías Congénitas EUROCAT, que junto con las Comunidades Autónomas de Cataluña, Asturias, Valencia y otros países participantes, disponen de datos de edades de las madres y casos de anomalías (nacidos vivos, nacidos muertos e intervenciones voluntarias del embarazo (IVEs)). Este registro es poblacional con recogida activa de casos en Centros Públicos y Privados, vinculándose desde 2006 al Registro de Recién Nacidos (4).

Antes de que la práctica habitual fuera el cribado prenatal combinado, para aumentar la tasa de detección de síndrome de Down se ofertaba a todas las mujeres > 35 años la prueba diagnóstica de la amniocentesis para realizar un análisis del líquido amniótico.

En 2008 el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco aprobó la puesta en marcha de un cribado combinado del primer trimestre que se ofrece de forma universal a todas las gestantes, independientemente de su edad.

A lo largo del 2009 se inició un Programa Piloto de Cribado Prenatal en algunos centros de Osakidetza, hasta que finalmente en 2010 se extendió a toda la red de Osakidetza. Se trata de un cribado prenatal de primer trimestre que incluye variantes de segundo trimestre según diferentes situaciones que se plantean a lo largo del embarazo. En el caso de un cribado positivo (riesgo  $\geq 1/270$ ), se indica la técnica invasiva (amniocentesis o biopsia vellosidad corial) para la confirmación diagnóstica (7).

Según datos registrados en el EUROCAT, el número total de casos con síndrome de Down en el País Vasco, desde 1990 a 2012, ha sido de 1.131 casos con una prevalencia de 28,34 por cada 10.000 nacimientos. De entre las tres posibles aneuploidías, el síndrome de Down es la anomalía cromosómica que mayor número de casos recoge:

Number of cases and prevalence per 10,000 births of the following anomalies: Down Syndrome, Patau syndrome/trisomy 13, Edward syndrome/trisomy 18, for the following registries: <b>Basque Country (Spain), from 1990 - 2012</b>					
Anomaly ^	Population	Total Prevalence (95% CI)	LB Prevalence (95% CI)	FD Prevalence (95% CI)	TOPFA Prevalence (95% CI)
Down Syndrome/T21	399081	28.34 (26.71 - 30.04)	9.16 (8.24 - 10.15)	0.23 (0.10 - 0.43)	18.99 (17.67 - 20.39)
Patau syndrome/T13	399081	1.90 (1.50 - 2.38)	0.23 (0.10 - 0.43)	0.00	1.68 (1.30 - 2.13)
Edward syndrome/T18	399081	5.96 (5.23 - 6.77)	0.68 (0.45 - 0.99)	0.08 (0.01 - 0.22)	5.21 (4.53 - 5.97)

LB = Live Births; FD = Fetal Deaths / Still Births from 20 weeks gestation; TOPFA = Termination of pregnancy for fetal anomaly following prenatal diagnosis; ^ = The number of cases in each congenital anomaly subgroup is NOT the number of isolated cases. In particular the outcome, such as fetal deaths (FD) or terminations (TOPFA), for seemingly less severe anomalies may have occurred as the case had other more severe major anomalies.

Source: EUROCAT Website: <http://www.eurocat-network.eu/ACCESSPREVALENCEDATA/PrevalenceTables> (data uploaded 06/01/2015)

El aumento de la prevalencia según la edad materna es un patrón común que comparten las tres trisomías, siendo más acusado en el síndrome de Down de madres a partir de 35 años (8):

Table 4: Livebirth rates per 1,000 births for Down, Edward and Patau syndrome

Maternal age group (years)	Live birth rate per 1000 births		
	Patau Syndrome	Edward Syndrome	Down Syndrome
<20	0.073014	0.111105	0.667844
20-24	0.074271	0.112885	0.699194
25-29	0.081107	0.122263	0.839473
30-34	0.116472	0.170694	1.476398
35-39	0.304307	0.477975	4.705364
40-44	0.877285	2.00049	15.18284
45 +	1.551942	5.326087	30.82091

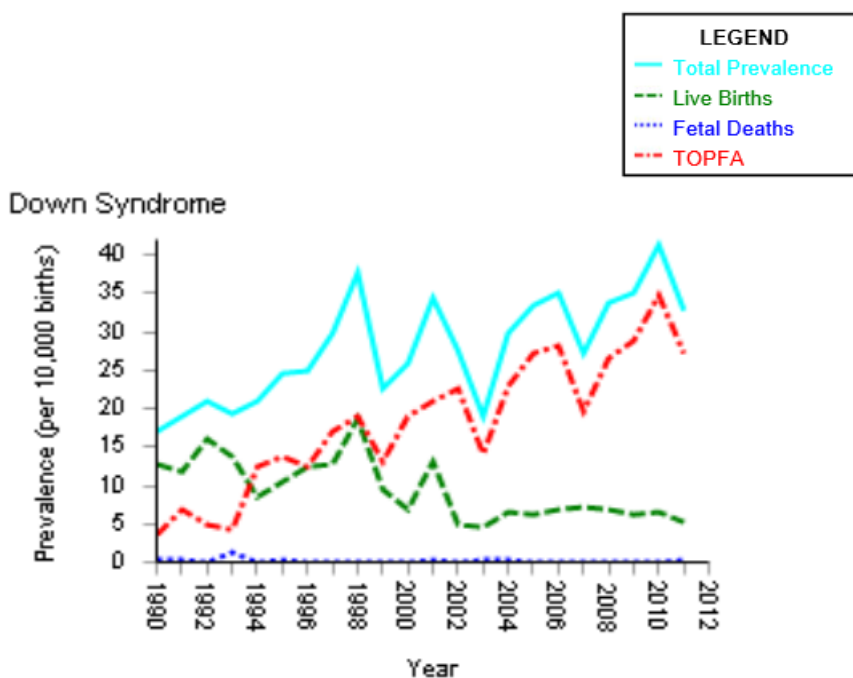
Table 4 is calculated using formulas in the maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome)

George M. Savva, Kate Walker and Joan K. Morris (Prenatal Diagnosis 2009) for birth rate plus weighting by births in England and Wales from 1989-2007

La tendencia en estos últimos años ha sido ascendente, registrándose el pico de mayor prevalencia en el año 2010. En el momento en que se realiza este trabajo fin de máster, en la plataforma de información EUROCAT sólo hay datos disponibles hasta el 2012.

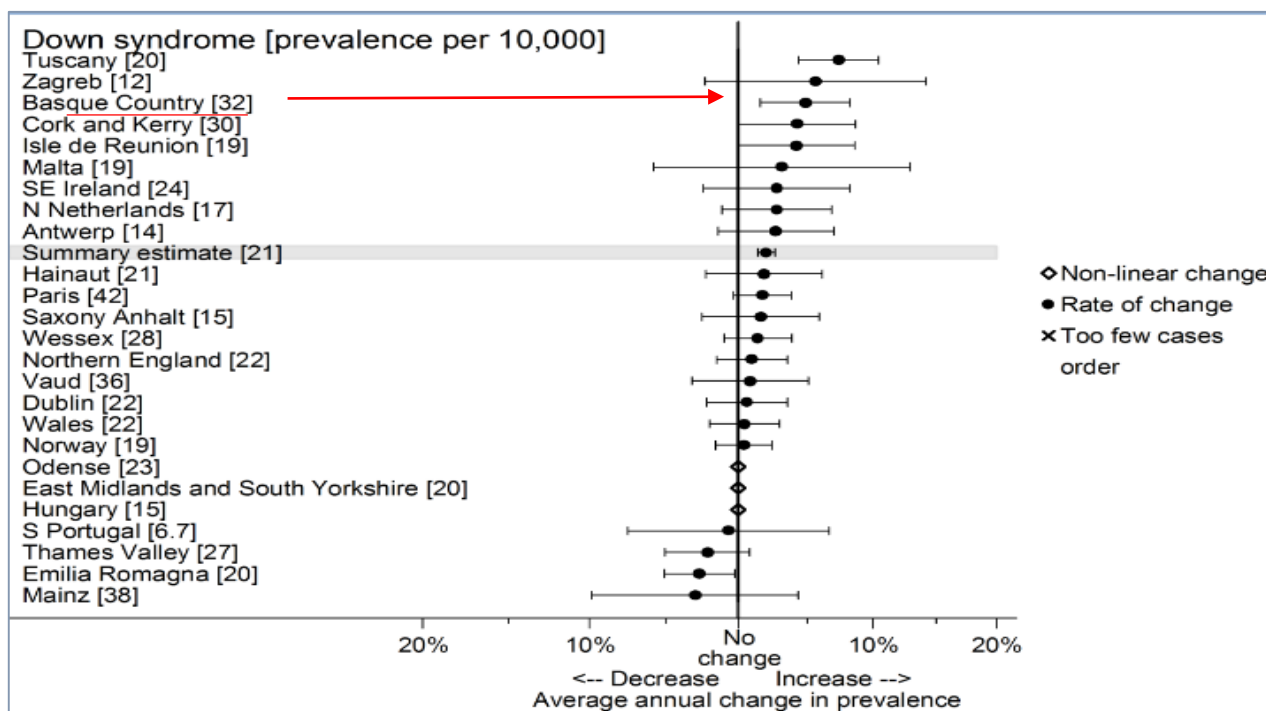
#### EUROCAT Prevalence Data Tables

Prevalence per 10,000 births of Down Syndrome, for the following registries: Basque Country (Spain), from 1990 - 2012





Otra información interesante es la cuantificación de la media anual del cambio en la prevalencia que se produce en el síndrome de Down en País Vasco, observándose una media de aumento de prevalencia del 5%, según datos registrados en EUROCAT.



En el Programa de cribado prenatal de la CAPV publicado en el 2013 se presentan los resultados de la validez diagnóstica del cribado registrados hasta la fecha 25-01-2013, con un total de 53.253 cribados realizados (Cribado prenatal combinado del 1er trimestre) con una media de edad materna de 33,3 años y con 36,5% de representación de mujeres >35 años, siendo la tasa de rechazos < 2%.

Las tasas de detección y Valores Predictivos registrados para las principales cromosomopatías (21,18 y 13):	
Sensibilidad	87,89% (IC 95%: 83,61 - 92,17)
Especificidad	95,90%
Tasa de Falsos Positivos	4,1% (IC 95%: 3,99 - 4,32)
Tasa de Falsos Negativos	12,11%

Datos de Validez Diagnóstica extraídos del Programa de Cribado Prenatal de la CAPV 2013

Como resultado final del cribado combinado del primer trimestre se redujo el número de amniocentesis en un 76,6% (4.549 realizadas con cribado Vs a las 19.443 sin cribado combinado).

A pesar de estos resultados, el programa del cribado prenatal podría mejorar su sensibilidad y especificidad. Un falso positivo supone la realización de una práctica invasiva para confirmar el resultado, con un aumento del coste sanitario previsto y posibles complicaciones que suponen un riesgo para el feto y la madre innecesarios.

## CONCLUSIONES

Las ventajas del cribado de Contingencia se reflejan en su mayor sensibilidad y especificidad, consiguiendo tasas de falsos positivos hasta cuatro veces menor que el actual programa Combinado de primer trimestre y por lo tanto disminuyendo el número de amniocentesis necesarias para la confirmación de casos SD.

Se recomienda la implantación del cribado de Contingencia por ser la alternativa de mejor coste-efectividad.

## 2. OBJETIVOS

---

### 2.1. Objetivo general

- Ofrecer a todas las mujeres embarazadas con cobertura sanitaria de la CAPV una prueba de cribado del síndrome de Down y otras trisomías, que sea eficaz y segura.
- Mejorar el actual programa de cribado prenatal de cromosomopatías fetales implantado en la CAPV mediante la inclusión del test diagnóstico DNA fetal, **reduciendo la tasa de falsos positivos.**
- Reducir la práctica de amniocentesis innecesarias.

### 2.2. Objetivos específicos

- Reducir un 4% la tasa de falsos positivos (TFP= 0.16%) con respecto al actual programa.
- Mejorar la sensibilidad hasta un 10%.
- Evaluar, diagnosticar y asesorar a las mujeres embarazadas, proponiendo alternativas de forma individualizada en función del riesgo detectado.
- Conseguir un 98% de cobertura total en gestantes.

### 3. DESARROLLO Y EJECUCIÓN DEL PROYECTO

#### 3.1 Población de referencia

Según datos del INE, durante el año 2012 se registraron en esta Comunidad 18.674 partos. El 100% fueron asistidos por personal sanitario y el 99,6 % se realizaron en un centro sanitario.

Partos. Año 2013				
Partos.Datos por Comunidades Autónomas				
Partos registrados en País Vasco según asistencia sanitaria.				
Unidades:partos				
	En parto normal			En parto distócico
	Asistido por personal sanitario en el domicilio	Asistido por personal sanitario en centro sanitario	No asistido por personal sanitario en el domicilio	Asistido por personal sanitario en centro sanitario
total Partos	77	16522	6	2069

Fuente:Instituto Nacional de Estadística

Tomando como referencia el número de partos atendidos en un centro sanitario, el número de embarazos subsidiarios de detección prenatal de cromosomopatías en ese periodo se estima en 19.741 (nº partos 18.674 + nº abortos voluntarios menor de 8 semanas de gestación, período a partir del cual se realiza el cribado prenatal).

#### Interrupciones Voluntarias del Embarazo

##### Abortos voluntarios realizados por CCAA, semanas de gestación, periodo y grupo de edad

Unidades:número

	País Vasco. 2012					
	De 20 a 24 años	De 25 a 29 años	De 30 a 34 años	De 35 a 39 años	De 40 a 44 años	Más de 44 años
De 9 a 12 semanas	193	193	182	125	41	3
De 13 a 16 semanas	36	41	49	56	26	1
De 17 a 20 semanas	5	12	16	25	11	0
De 21 o más semanas	4	6	19	17	6	0
Total abortos > 8 semanas gestación	1067					

Fuente:Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

### 3.2 Población diana

Todas las gestantes con cobertura sanitaria que deseen realizar el cribado prenatal del primer trimestre de la Comunidad autónoma de País Vasco y se encuentren entre las semanas 8-13 de gestación.

Situaciones especiales:

❖ Gestantes que presenten alguno de los siguientes factores de riesgo:

- Hijo/a previo con alteración cromosómica.
- Padre/madre con anomalía cromosómica balanceada.

Se les ofrecerá, la posibilidad de realización de una técnica invasiva (amniocentesis) por encima de las 14 semanas de gestación.

❖ Gestantes que superen las 14 semanas pero no sea superior a las 21:

A la gestante que acuda para control de embarazo y haya superado las 14 semanas, se le solicitará directamente el test DNA fetal, acompañado de consejo genético.

### 3.3 Cronograma de actuación

La estrategia del cribado de contingencia permite seguir empleando la misma organización del actual cribado prenatal, de modo que es posible reutilizar el proceso que actualmente está instaurado pero añadiendo un paso intermedio entre el cribado combinado y las técnicas invasivas. Los aspectos organizativos se encuentran en la web de Osakidetza en el área de Salud de la Mujer (39) y son los siguientes:



#### 1º Captación de la matrona:

La captación la realiza la Matrona, en la **primera visita** que suele llevarse a cabo, con anterioridad a la semana 8 de embarazo. En algunos casos es el médico de Atención Primaria quien ve en primera instancia a la embarazada y lleva a cabo la información y los trámites pertinentes (analítica, citaciones, etc.)

En esta fase, se llevarán a cabo tres tareas fundamentales de cara al cribado del Down que son:

- **Información:** Se informará verbalmente con arreglo a un protocolo preestablecido, se entregará información en soporte escrito (tríptico) y se hará constar en la historia clínica que se ha llevado a cabo el proceso informativo sobre el programa de cribado. En el caso de duda por parte de la mujer a participar en el programa, se optará por demorar la solicitud de la analítica hasta que la mujer tenga clara su aceptación o rechazo a realizarse la prueba.
- **Petición analítica:** correspondiente a los marcadores séricos (análisis de sangre) del cribado del Down y otras cromosomopatías. Se establecerá la cita para que la extracción de sangre se lleve a cabo hacia la semana 9-10 de embarazo.
- **Citación para la ecografía** de control de embarazo habitual del primer trimestre en la cual, además se llevará a cabo la medición del pliegue nuchal en el centro ecográfico que corresponda a cada embarazada (hay 9 centros ecográficos en Osakidetza), entre la semana 11 y 13 de embarazo.

### 2º Pruebas de laboratorio

La embarazada acude al Centro de Extracción habitual más próximo a su domicilio.

La muestra de sangre (suero) es trasladada diariamente al Laboratorio de referencia correspondiente. Finalmente los resultados de la analítica serán validados y procesados en el laboratorio y se envían por vía informática al ginecólogo (ecografista) que realizará la ecografía del primer trimestre.

Cinco laboratorios de referencia recibirán las muestras de todo el territorio y emitirán los resultados analíticos, que por vía informática llegan a los centros ecográficos. Estos laboratorios están ubicados en los siguientes hospitales: Cruces, Basurto, Galdakao, Txagorritxu y Donostia.

### 3º Prueba ecográfica

La ecografía se llevará a cabo por ginecólogos cualificados en los centros certificados.

El ginecólogo procederá a identificar a la mujer y llevar a cabo la exploración ecográfica del primer trimestre y además:

- Informará a la mujer sobre el proceso del programa de cribado, sus fases e implicaciones, que será complementaria a la llevada a cabo con anterioridad por la matrona.
- Realizará la medición del pliegue nuchal.
- Completará los datos clínicos necesarios para el cálculo de riesgo de anomalías cromosómicas.
- Elaborará el informe de riesgo calculado por el programa informático a partir de los datos suministrados por el laboratorio de referencia y por el propio ginecólogo ecografista.

A partir del resultado del informe de riesgo, que se entregará a la mujer, se derivarán las siguientes actuaciones:

- **Informe de riesgo con resultado de riesgo bajo:** Se informa a la mujer de que el riesgo de que el feto presente anomalías cromosómicas es bajo por lo que concluye la fase de cribado y seguiría los pasos habituales de control de su embarazo.

- **Informe de riesgo con resultado de riesgo alto:** El ginecólogo se encargará de explicar a la mujer las alternativas existentes, entre ellas la posibilidad de realizar una prueba de cribado de segunda línea (el test DNA fetal), en cuyo caso se entregará a la embarazada el consentimiento, informado y se gestionará el día de extracción de sangre en su centro de referencia siempre a fecha < 21 semanas de gestación y en tubo EDTA de anticoagulación citándose a la vez para consulta de Genética.

Los centros ecográficos están situados en los siguientes hospitales: **Cruces, Basurto, Galdakao, Donostia, Bidasoa, Zumarraga, Alto Deba, Mendaro y Txagorritxu.**

#### 4º Consulta genética (nuevo paso a implantar)

La entrega de resultados será realizada por el especialista en Genética en la consulta de consejo genético.

- **Informe de resultado negativo:** Se informa a la mujer de que la probabilidad de que el feto presente anomalías cromosómicas es negativo por lo que concluye la fase de cribado y seguiría los pasos habituales de control de su embarazo.
- **Informe de riesgo con resultado positivo:** El especialista en genética se encargará de explicar a la mujer las alternativas existentes, entre ellas la posibilidad de realizar una prueba de diagnóstico de certeza (Amniocentesis o Biopsia de vellosidad corial), en cuyo caso se entregará a la embarazada un nuevo consentimiento, informado y se gestionará la cita con el ginecólogo cualificado en técnicas invasivas.

#### 5º Prueba diagnóstica de certeza

Habitualmente se llevará a cabo la amniocentesis que se realizará con técnicas rápidas (denominadas FISH o QF-PCR), que permiten tener una primera información sobre el resultado en 3 días aproximadamente. Una vez obtenido el resultado se informará a la mujer, de forma que si es negativo se continuará con el circuito establecido de control del embarazo.

### 3.4 Actividades para alcanzar los objetivos

Reunión de los responsables de los servicios hospitalarios clínicos involucrados en el cribado prenatal: Jefes de Servicio de Análisis Clínicos, Ginecología y Obstetricia, Genética y Supervisora de Enfermería de Matronas.

Elaboración de un plan consensuado inter-servicios clínicos con el fin de elaborar un calendario para el seguimiento de la embarazada.

Realización de un programa de formación a las matronas encargadas de la captación.






Información a través de sesiones clínicas hospitalarias y correos electrónicos de tipo docente a todo el personal facultativo hospitalario.

Formación del personal técnico de laboratorio para el aprendizaje de la técnica analítica necesaria para realizar la prueba del DNA fetal.

## 4. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

---

Para la realización de este cribado es necesaria la colaboración multidisciplinar de los siguientes profesionales:

-  **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 y técnicos de laboratorio:** realización de pruebas bioquímicas (cuantificación parámetros bioquímicos y hormonales)
-  **Ecografistas certificados:** Translucencia nucal, evaluación del riesgo e información
-  **Genetistas:** Análisis de muestras y asesoramiento genético

Para integrar la información recogida de los profesionales participantes y de forma independiente se emplea un programa específico en web que permite analizar los datos para obtener el riesgo cuantificado (Ssdwlab 6). De esta manera, cada uno de los profesionales implicados puede ingresar los datos recogidos que harán posible finalmente el cálculo del riesgo, a partir del cual se decidirá si es o no necesario la realización del test DNA fetal.

Material necesario para un cribado de tipo Contingencia:

- Ecógrafos
- Autoanalizadores y reactivos para cuantificación de  $\beta$ hCG y PAPP-A  
Actualmente implantado Roche Diagnostics cobas E702
- Centrifugadoras
- Tubos Vacoutainer®: EDTA y Suero
- Kit de extracción/ aislamiento DNA
- Secuenciador
- Programa informático Ssdwlab 6 (estimación del riesgo)



## 5. DOCUMENTOS DE AUTORIZACIÓN

---

Se adjunta la documentación del anterior programa de cribado prenatal del 2013, enfocando este trabajo fin de máster hacia el **derecho de los españoles a conocer su estado de salud que queda recogido en la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica**, modificada por la posterior ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo.

### Marco legal:

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. También expone que 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.

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.). Aun así, se le informará de la posibilidad de practicar el test del DNA fetal si llega después de la 8-13 semana. Todo el proceso de la información, es confidencial.

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.

### Aspectos legales

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.

### 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 aconsejen. La gestante, si es mayor de 16 años y no incapaz, deber 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).

Se adjunta un modelo de consentimiento informado en el Anexo 5.

## 6) INFORMACIÓN Y DIVULGACIÓN

- Personal facultativo: organización de sesiones generales hospitalarias de información a todas las especialidades clínicas.
- Personal de enfermería, matronas: sesiones informativas del nuevo programa impartidas por especialistas en ginecología.
- Personal técnico de laboratorio: sesiones informativas del nuevo test diagnóstico
- Gestantes: información a través de tríptico informativo y 1ª visita a la matrona.

### Tríptico informativo para ser entregado en la primera consulta de ginecología



**DIAGNÓSTICO PRENATAL**

**¿Cuándo y cómo debo hacerlo?**

- 1ª Visita a la matrona
- 2ª Cita en tu ambulatorio para análisis de sangre: semana 9-10 → **medición** de marcadores bioquímicos
- 3ª Cita para consulta ginecólogo: Ecografía semana 11-13 → Medición del pliegue nucal
- 4ª Comunicación de resultados
- 5ª En caso de riesgo alto → consulta Genética para Test DNA fetal antes de semana 18
- 7ª Comunicación de resultados en consulta de genética
- 6ª Si respuesta del test es positiva para **s.Down** → consulta ginecólogo para Confirmación con amniocentesis (semana 15-23)
- 7ª Comunicación de resultados en tres días.

**¿Qué es una anomalía cromosómica?**

Los cromosomas son estructuras que agrupan genes y que determinan el desarrollo de un feto en el momento de la concepción. Cada célula contiene 46 cromosomas distribuidos en 23 pares: 23 provienen del óvulo de la madre y 23 se heredan del espermatozoide del padre. Por un error de causa desconocida, las personas con síndrome de Down reciben tres cromosomas del par 21, lo que provoca que este trastorno también se conozca como trisomía 21.

Las anomalías cromosómicas que se estudian son tres, y consisten en una alteración llamada "trisomía" debida a la existencia de un cromosoma de más. Son los siguientes síndromes: Down (t21), Edwards (t18) y Patau (t13).

El síndrome de Down es una alteración genética producida por la presencia de una copia adicional del cromosoma 21.

Las personas afectadas presentan unas características físicas comunes, retraso en el desarrollo físico, mental y social, y problemas de salud asociados, tales como cardíacos, digestivos o visuales.

**¿Para qué sirve el diagnóstico prenatal?**

Son una serie de pruebas que le dirán el riesgo o la probabilidad de que su hijo padezca una anomalía cromosómica. El riesgo puede considerarse bajo o alto.

**Riesgo bajo** significa que la posibilidad de que su hijo padezca una anomalía cromosómica es pequeña, pero no significa que no exista ningún riesgo. En este caso continuará valorándose la evolución del embarazo con los controles habituales.

**Riesgo alto**, significa que la posibilidad de que su hijo padezca una anomalía cromosómica es alta. Se considera alta cuando el resultado del riesgo es  $> 1/270$ , significa que hay más de una posibilidad entre 270 de que el bebé padezca síndrome Down.

**¿Qué ocurre si el resultado es de alto riesgo?**

Se le ofrecerá la posibilidad de descartar la presencia de una anomalía cromosómica con la realización del test DNA fetal. Mediante este test, se busca la presencia de ADN del feto en la sangre materna que tenga alteración cromosómica.

Si el resultado es negativo, significa que la posibilidad de que su hijo padezca una anomalía cromosómica es baja, pero no significa que no exista ninguna posibilidad. En este caso continuará valorándose la evolución del embarazo con los controles habituales.

Si el resultado es positivo, significa que hay una alta probabilidad de que su bebé padezca una alteración cromosómica.

**¿Qué ocurre si el resultado del test DNA fetal es positivo?**

Se le ofrecerá la posibilidad de confirmar o descartar la presencia de una anomalía cromosómica con la realización de una técnica invasiva diagnóstica.

La amniocentesis consiste en extraer una pequeña cantidad de líquido amniótico mediante una punción en el abdomen de la madre. En el líquido amniótico se encuentran células de descamación de la piel del feto, de las que se pueden estudiar sus cromosomas y determinar si ese feto padece o no una anomalía.

La realización de una amniocentesis supone asumir un riesgo de aborto: 1 de cada 100 fetos se pierden por la realización de esta prueba. La amniocentesis se realiza a partir de la 15 semana de gestación (desde la fecha de última regla) y el resultado lo recibirá en tres días parcialmente.

En el caso de que se confirme que su hijo padece una anomalía cromosómica recibirá toda la información necesaria sobre las alternativas existentes para que usted tome la decisión que considere más adecuada respecto a su embarazo.






<http://www.osanet.euskadi.net/detección-down>

## 7. EVALUACIÓN DEL PROCESO Y DE LOS RESULTADOS ALCANZADOS





---

Se obtienen de la base de datos del Programa informático SsdwLab6.

### Distribución de los factores de riesgo

-  **EDAD MEDIA MATERNA**
  - Suma de las edades de todas las mujeres/Nº total de mujeres
  - Edad media de todas las mujeres embarazadas cribadas en el programa
  
-  **PORCENTAJE DE MUJERES > 35 AÑOS**
  - Nº de mujeres > 35 años/ Nº total de mujeres cribadas.
  - Porcentaje de mujeres embarazadas >35 cribadas en el programa
  
-  **PORCENTAJE DE FUMADORAS**
  - Nº de fumadoras/Nº 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 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).

### Indicadores

-  **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
  
-  **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 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 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.

## Resultados

- ✚ TASA DE FALSOS POSITIVOS
  - Nº de fetos diagnosticados de T21 (con y sin riesgo)/ Nº 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
  - 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 geste a un feto afectado de esta cromosomopatía.
- ✚ ESPECIFICIDAD
  - Nº de test negativos/ Nº total de embarazos sin cromosomopatías (Verdaderos negativos/ Falsos positivos + Verdaderos negativos)
  - Probabilidad de que un embarazo sano obtenga en la prueba de cribado un resultado de bajo riesgo.
- ✚ 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 RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS MAYORES
  - Nº de recién nacidos con diagnóstico de defectos congénitos mayores/ Nº total de recién nacidos
  - Probabilidad de dar a luz a un RN con defectos congénitos mayores tras cribado.

#### VALOR PREDICTIVO POSITIVO

- Nº de embarazos con cromosomopatías/ Nº de total de test con resultado de alto riesgo (o resultado positivo).
- Probabilidad de tener un recién nacido con una cromosomopatía si se obtiene un resultado positivo en la prueba.

#### VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

- Nº de embarazos sin cromosomopatías/ 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.

## 8. RESUMEN DEL PROYECTO PARA SU DEFENSA PÚBLICA

---

### 1. ANTECEDENTES DEL TEMA

En la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) se realiza un cribado prenatal de tipo Combinado en el primer trimestre de embarazo, en el que se analizan una serie de marcadores bioquímicos, ecográficos y epidemiológicos con el fin de calcular el riesgo que tiene el feto de portar alguna de las trisomías más importantes. Uno de los inconvenientes de este tipo de screening es su limitada especificidad, dando lugar a un número importante de falsos positivos que han de confirmarse mediante amniocentesis. Parte de estos resultados se deben a que dentro de los factores epidemiológicos que intervienen en el cálculo del riesgo está la edad materna, que en País Vasco se encuentra entre las Comunidades de mayor edad media de inicio al embarazo de España, dando lugar a cálculos de riesgo mayores y que en realidad no portan la anomalía.

La edad media de inicio a la maternidad en la CAPV es de 32,72 años y la prevalencia de síndrome de Down de 24,34 por cada 10.000 nacimientos. El cribado combinado de la CAPV registró una sensibilidad y especificidad de 88,62% y 95,84% respectivamente entre los años 2010-2013. Sin embargo, el test DNA fetal tiene una sensibilidad de 99,30% y especificidad de 99,84% según recientes publicaciones. La tasa de falsos positivos es de 0,16% para el test DNA fetal y 4,16% para el cribado combinado. De este modo, el nuevo test DNA fetal ha demostrado tener una tasa de detección y especificidad muy elevadas, pero con el inconveniente de tener un coste también muy elevado. Por este motivo, se ha realizado un estudio de coste-efectividad basándose en metodologías llevadas a cabo por estudios internacionales y apoyándose en el informe de evaluación OSTEBA 2006 del Cribado Prenatal de síndrome de Down, con el fin de conocer la estrategia de cribado prenatal mejor coste-efectiva. Como resultado de este estudio realizado sobre una población teórica de gestantes de la CAPV, el coste calculado por cada síndrome de Down detectado ha sido de 25.182€ y 20.523€, para el cribado combinado y el cribado de contingencia respectivamente. Las conclusiones de este estudio justifican la recomendación de implantar el cribado de Contingencia en la CAPV por ser la alternativa de mejor coste-efectividad.

### 2. OBJETIVOS

- El objetivo de este programa es implantar un cribado prenatal de Contingencia, mediante el cual se introducirá un nuevo paso intermedio entre el cribado combinado y la amniocentesis, el test DNA fetal.
- Disminuir la tasa de falsos positivos del actual programa reduciendo el número de amniocentesis y de pérdidas fetales secundarias.
- Conseguir una cobertura total entre las gestantes del 98%

### 3. DESARROLLO Y EJECUCIÓN

La población teórica se ha calculado tomando como referencia el número de partos atendidos en un centro sanitario de la CAPV, estimándose el número de embarazos subsidiarios de detección prenatal de cromosopatías en ese periodo en 19.741 ( $n^{\circ}$  partos 18.674 +  $n^{\circ}$  abortos voluntarios menor de 8 semanas de gestación, período a partir del cual se realiza el cribado prenatal).

La población diana a quien va dirigido este programa son todas las gestantes con cobertura sanitaria que deseen realizar el cribado prenatal del primer trimestre de la Comunidad autónoma de País Vasco y se encuentren entre las semanas 8-13 de gestación. Se contemplan situaciones especiales, como el de gestantes que presenten algún factor de riesgo.

#### 4. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Para la realización de este cribado es necesaria la colaboración multidisciplinar de **Planificadores y organizadores, Matronas, Bioquímicos y Técnicos de laboratorio, Ecografistas certificados, Genetistas.**

Material necesario para un cribado de tipo Contingencia:

- Ecógrafos
- Autoanalizadores y reactivos para cuantificación de  $\beta$ hCG y PAPP-A  
Actualmente implantado Roche Diagnostics cobas E702
- Centrifugadoras
- Tubos Vacoutainer®: EDTA y Suero
- Kit de extracción/ aislamiento DNA
- Secuenciador
- Programa informático Ssdwlab 6 (estimación del riesgo)

#### 5. DOCUMENTOS DE AUTORIZACIÓN

Previo a la realización del programa será necesario obtener la autorización de centros sanitarios que realicen el programa de cribado prenatal

Aquellas gestantes que han tenido un riesgo  $\geq 1/270$  se les entregará en primer lugar un consentimiento informado para estudio genético. En caso de dar positivo el test DNA fetal, se les entregará otro consentimiento informado para la realización de la amniocentesis genética.




#### 6. INFORMACIÓN Y DIVULGACIÓN

A través de sesiones generales hospitalarias se informará al personal facultativo, así como sesiones de servicio dirigidas al personal de enfermería (matronas) y técnicos de laboratorio.

A las gestantes el día de su primera visita a la matrona, además de ser inicialmente informada del proceso del cribado se le entregará un tríptico informativo.

#### 7. EVALUACIÓN DEL PROCESO







Para el cálculo del riesgo se recogerán los siguientes factores de riesgo:

-  EDAD MEDIA MATERNA
-  PORCENTAJE DE MUJERES > 35 AÑOS
-  PORCENTAJE DE FUMADORAS











-  PORCENTAJE DE DIABÉTICAS
-  PORCENTAJE DE MUJERES CON ANOMALÍAS EN ANTERIORES EMBARAZOS

Para el estudio de la cobertura y el éxito del programa se evaluarán los siguientes indicadores:

-  COBERTURA TOTAL DEL CRIBADO
-  PORCENTAJE DE MUJERES CON ALTO RIESGO
-  PORCENTAJE DE MUJERES CON BAJO RIESGO
-  PORCENTAJE DE ECOGRAFÍAS CON HALLAZGOS
-  PORCENTAJE DE MUJERES CON ALTO RIESGO QUE RECHAZAN LA TÉCNICA INVASIVA
-  PORCENTAJE DE AMNIOCENTESIS

Los resultados del programa se recogerán e informarán en forma de:

-  TASA DE FALSOS POSITIVOS
-  TASA DE FALSOS NEGATIVOS
-  SENSIBILIDAD
-  ESPECIFICIDAD
-  PORCENTAJE DE PÉRDIDAS FETALES TRAS TÉCNICA INVASIVA
-  PORCENTAJE DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS MAYORES
-  VALOR PREDICTIVO POSITIVO
-  VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

- (1) SEGO , Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Screening de cromosomopatías fetales. Available at: <http://www.sego.es/Content/pdf/screeningcromosomopatias.pdf>.
- (2) Canick J. Prenatal screening for trisomy 21: recent advances and guidelines. Clin Chem Lab Med 2012 Jun;50(6):1003-1008.
- (3) EUROCAT. EUROCAT Special Report: Prenatal Screening Policies in Europe 2010. ;EUROCAT Central Registry, University of Ulster.
- (4) Departamento de Sanidad de País Vasco-Osakidetza. Programa de cribado prenatal de Síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas (PCP). [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-cksalu05/es/contenidos/informacion/programa\\_down/es\\_down/programa.html](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-cksalu05/es/contenidos/informacion/programa_down/es_down/programa.html) .
- (5) NHS, National Health Service N. Down Síndrome, overview. Available at: <http://www.nhs.uk/Conditions/Downs-syndrome/Pages/Causes.aspx>.
- (6) Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. Ultrasound Obstet Gynecol 2013 Jul;42(1):15-33.
- (7) Instrucción Nº 3/2010 De la Dirección General de Osakidetza. Aprobación del diagnóstico prenatal de síndrome de Down y otras cromosomopatías a través de la prueba combinada del primer trimestre.
- (8) EUROCAT. Central Registry University of Ulster. EUROCAT Statistical Monitoring Protocol 2012. Revised January 2015.
- (9) Gitlin D, Perricelli A, Gitlin GM. Synthesis of -fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus. Cancer Res 1972 May;32(5):979-982.
- (10) Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, Peto R, Polani PE, Woodford FP. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of U.K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. Lancet 1977 Jun 25;1(8026):1323-1332.
- (11) Wald N, Cuckle H. AFP and age screening for Down syndrome. Am J Med Genet 1988 Sep;31(1):197-209.
- (12) Prieto B, Fernández A. ADN FETAL EN SANGRE MATERNA: UTILIDAD Y APLICACIONES CLÍNICAS EN DESARROLLO. Ed Cont Lab Clín; 13: 94-103 2009-2010 Sociedad Española de Química Clínica (SEQC).
- (13) Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Analysis of the size distributions of fetal and maternal cell-free DNA by paired-end sequencing. Clin Chem 2010 Aug;56(8):1279-1286.
- (14) Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. Genet Med 2011 Nov;13(11):913-920.
- (15) Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP, et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. Obstet Gynecol 2012 May;119(5):890-901.

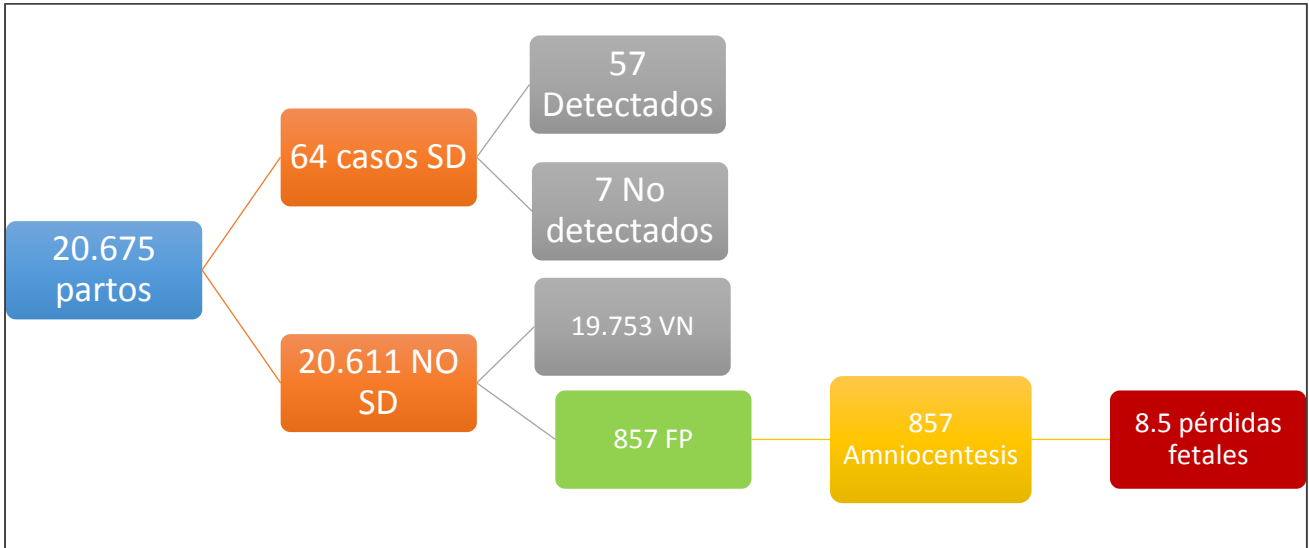
- (16) Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Nov;207(5):374.e1-374.e6.
- (17) Dar P, Curnow KJ, Gross SJ, Hall MP, Stosic M, Demko Z, et al. Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal aneuploidy testing. *Am J Obstet Gynecol* 2014 Nov;211(5):527.e1-527.e17.
- (18) AETSA. Detección de ADN fetal libre en sangre materna para diagnóstico prenatal de aneuploidías Revisión sistemática. Informe de síntesis de tecnologías emergentes. 2011.
- (19) Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. - *Am J Obstet Gynecol*.2000 Oct;183(4):937-9. - 2000 Oct.
- (20) Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3)(3):CD003252.
- (21) Diagnóstico Prenatal. Documentos de Consenso S.E.G.O. 2009.
- (22) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007 Dec;110(6):1459-1467.
- (23) Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):1-7.
- (24) Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993 May;168(5):1339-1344.
- (25) Caughey AB, Hopkins LM, Norton ME. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2006 Sep;108(3 Pt 1):612-616.
- (26) Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, 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 Aug 27;327(9):594-598.
- (27) Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007 Sep;110(3):687-694.
- (28) Alfirevic Z. Who should be allowed to perform amniocentesis and chorionic villus sampling? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 Jul;34(1):12-13.
- (29) Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart ED, Waldee JK. An evaluation of the chorionic villus sampling learning curve. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Sep;163(3):917-922.
- (30) Green-top guideline nº 8.RCOG. Amniocentesis and chorionic villus sampling. Press:London.2010 .
- (31) Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013 Jul;42(1):15-33.
- (32) Neyt M, Hulstaert F, Gyselaers W. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis. *BMJ Open* 2014 Nov 7;4(11):e005922-2014-005922.

- (33) Ayres AC, Whitty JA, Ellwood DA. A cost-effectiveness analysis comparing different strategies to implement noninvasive prenatal testing into a Down syndrome screening program. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014 Oct;54(5):412-417.
- (34) Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med* 2011 Nov;13(11):913-920.
- (35) Wilson KL, Czerwinski JL, Hoskovec JM, Noblin SJ, Sullivan CM, Harbison A, et al. NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. *J Genet Couns* 2013 Feb;22(1):4-15.
- (36) Martín Navas I, López Escribano H. Cribado prenatal de anomalías congénitas: marcadores y estrategias. *Educación continuada en el laboratorio clínico* <br />. ; 2007. p. Ed Cont Lab Clín 2007;11:9-18.
- (37) Ohno M, Caughey A. The role of noninvasive prenatal testing as a diagnostic versus a screening tool--a cost-effectiveness analysis. *Prenat Diagn* 2013 Jul;33(7):630-635.
- (38) OSAKIDETZA. Tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para el año 2014. 2014.
- (39) OSAKIDETZA. [http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-cksalu05/es/contenidos/informacion/programa\\_down/es\\_down/programa.html](http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-cksalu05/es/contenidos/informacion/programa_down/es_down/programa.html).

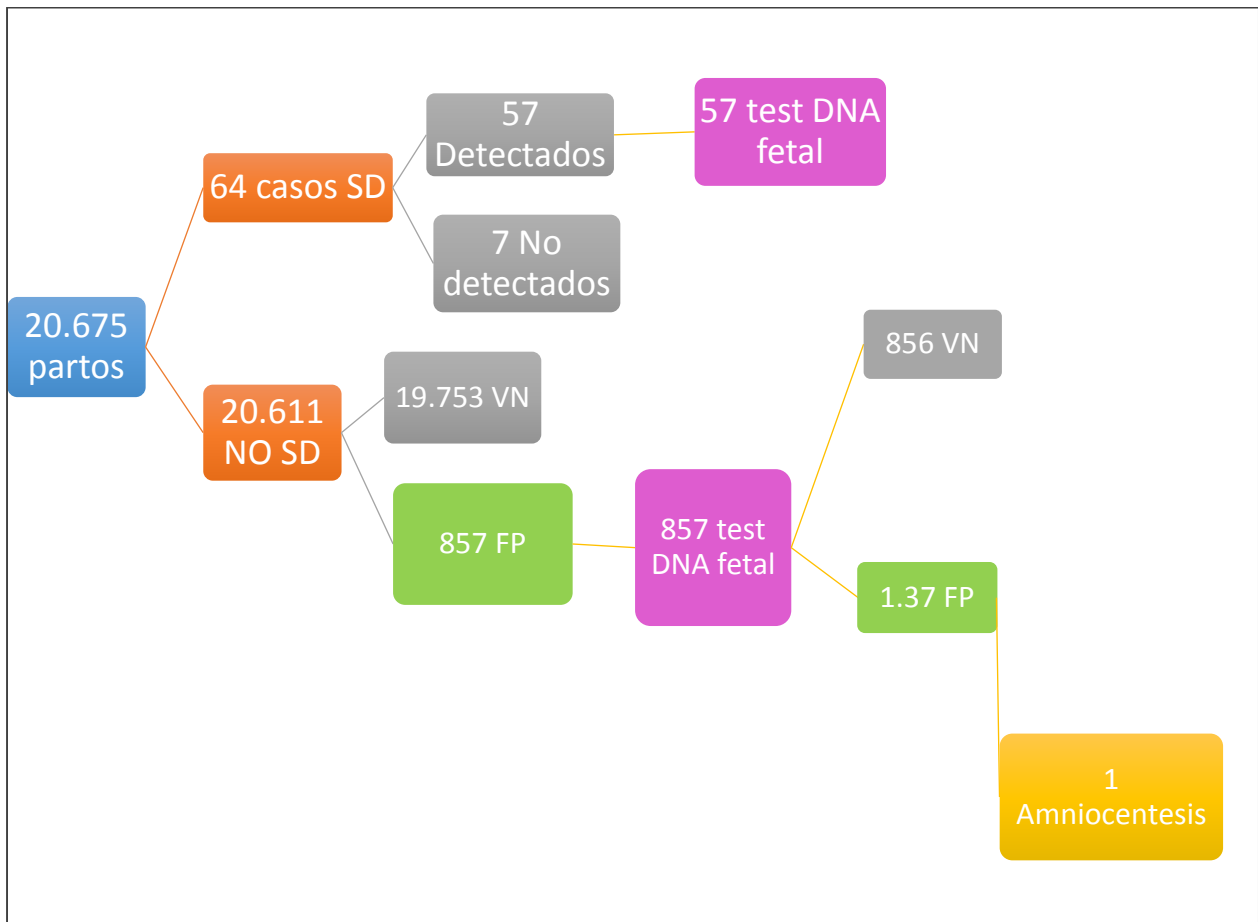
## 10. ANEXOS

### ANEXO 1, Aplicación teórica de las diferentes estrategias

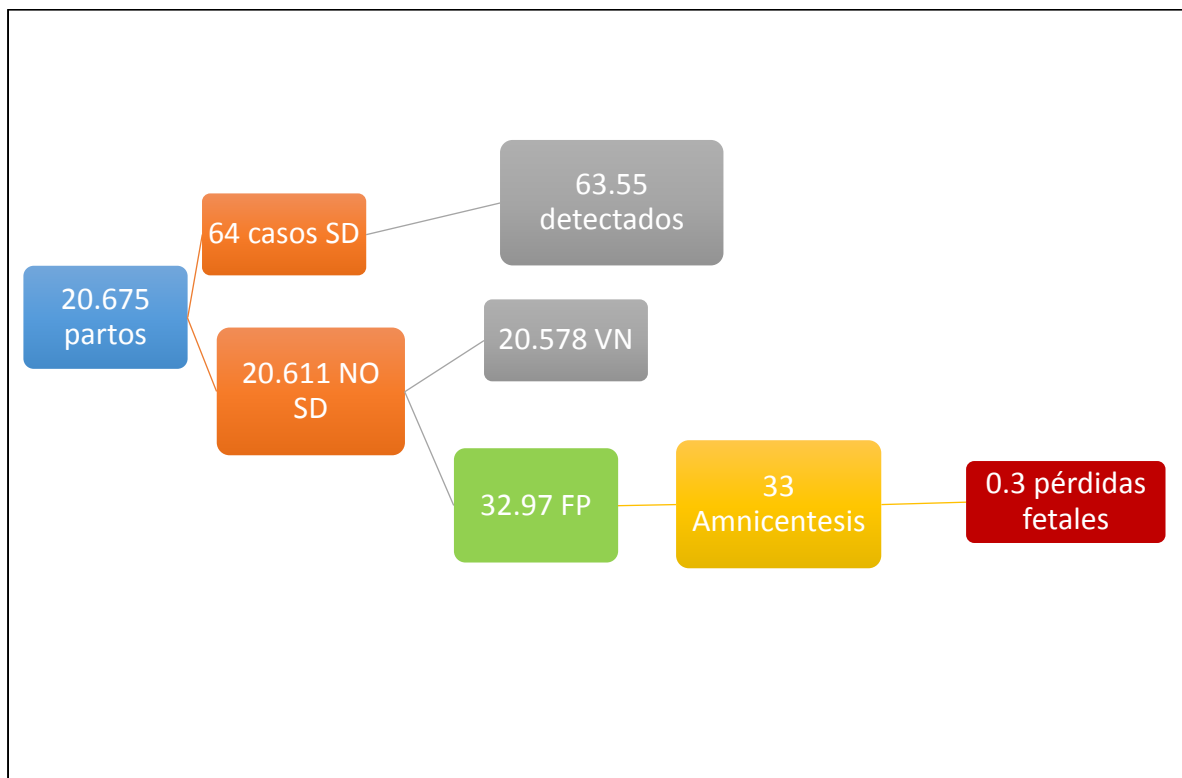
#### Cribado COMBINADO (para año 2011):



#### Cribado CONTINGENTE (para año 2011):



## CRIBADO UNIVERSAL (para año 2011)



Sensibilidad C.Combinado : 88,6%

Tasa Falsos Positivos (FP) C.Combinado : 4.16%

Especificidad Test DNA fetal : 99,84%

Tasa Falsos Positivos (FP) Test DNA fetal : 0.16%

Pérdidas fetales tras amniocentesis: 1%

## ANEXO 2, Cálculo de la relación coste-efectividad

### Cribado COMBINADO

#### Afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	64	33,60 €	2.150 €
Sensibilidad 88,6%	56,7 detectados		
Nº amniocentesis	57	789 €	44.973 €
Pérdidas fetales 1%	0,57	1.256 €	716 €
Subtotal			47.839 €

#### NO Afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	20611	33,60 €	692.530 €
Falsos positivos 4,16%	857,4		
Nº amniocentesis	857	789 €	676.173 €
Pérdidas fetales 1%	9	1.256 €	11.304 €
Subtotal			1.380.007 €

**TOTAL= 47.839 € + 1.380,007 €= 1.427.846 €**

Coste por SD confirmado= 25.182 €

### Cribado CONTINGENCIA

#### Afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	64	33,60 €	2.150 €
Sensibilidad 88,6%	56,7 detectados		
nº Test DNA fetal	57	460 €	26.220 €
Sensibilidad 99,3%	56,6		
Nº amniocentesis	57	789 €	44.973 €
Pérdidas fetales 1%	0,57	1.256 €	716 €
Subtotal			74.059 €

#### NO Afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Prueba Combinada	20611	33,60 €	692.530 €
Falsos positivos 4,16%	857,4		
nº Test DNA fetal	857	460 €	394.220 €
Falsos positivos 0,16%	1,4		
Nº amniocentesis	1	789 €	789 €
Pérdidas fetales 1%	0,01	1.256 €	13 €
Subtotal			1.087.552 €

**TOTAL= 74.059 € + 1.087.552 €= 1.161.611 €**

Coste por SD confirmado= 20.523€

## Cribado UNIVERSAL

### Afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Test DNA fetal	64	460 €	29.440
Sensibilidad 99,3%	63,55		
Nº amniocentesis	64	789 €	50.496 €
Pérdidas fetales 1%	0,64	1.256 €	803,80 €
Subtotal			80.740

### NO Afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Test DNA fetal	20611	460 €	9.481.060 €
Falsos positivos 0,16%	32,97		
Nº amniocentesis	33	789 €	26.037 €
Pérdidas fetales 1%	0,33	1.256 €	414,50 €
Subtotal			9.507.512 €

**TOTAL= 80.740 € + 9.507.512 € = 9.588.252 €**

Coste por SD confirmado= 150.877€

## Test DNA fetal como prueba única de diagnóstico de certeza

### Afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Test DNA fetal	64	460 €	29.440€
Sensibilidad 99,3%	63,55		
Nº amniocentesis	0	0 €	0 €
Pérdidas fetales 1%	0	0 €	0,00 €
Subtotal			29.440

### NO Afectados SD

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Test DNA fetal	20611	460 €	9.481.060 €
Falsos positivos 0,16%	32,97		
Nº amniocentesis	0	0 €	0 €
Pérdidas fetales 1%	0	0 €	0,00 €
Subtotal			9.481.060 €

**TOTAL= 29.440 € + 9.481.060 € = 9.510.500 €**

Coste por SD confirmado= 149.654 €



Cribado Universal rentable (precio máximo test 65 €-->reducción precio hasta 85%)

**Afectados SD**

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazos	Total
Test DNA fetal	64	65 €	4.160 €
Sensibilidad 99,3%	63,55		
Nº amniocentesis	64	789 €	50.496 €
Pérdidas fetales 1%	0,64	1.256 €	803,80 €
Subtotal			55.460

**NO Afectados SD**

Asunciones	Nº Embarazos	Coste/Embarazo	Total
Test DNA fetal	20611	65 €	1.339.715 €
Falsos positivos 0,16%	32,97		
Nº amniocentesis	33	789 €	26.037 €
Pérdidas fetales 1%	0,33	1.256 €	414,50 €
Subtotal			1.366.167 €

**TOTAL= 55.460 € + 1.366.167 €= 1.421.627 €**

Coste por SD confirmado= 22.370€

# DIAGNÓSTICO PRENATAL



## ¿Cuándo y cómo debo hacerlo?

1º Visite a la matrona.

2º Pida cita en su ambulatorio para análisis de sangre: semana 9-10 → medición de marcadores bioquímicos.

3º Pida cita para consulta ginecólogo: Ecografía semana 11-13 → Medición del pliegue nucal.

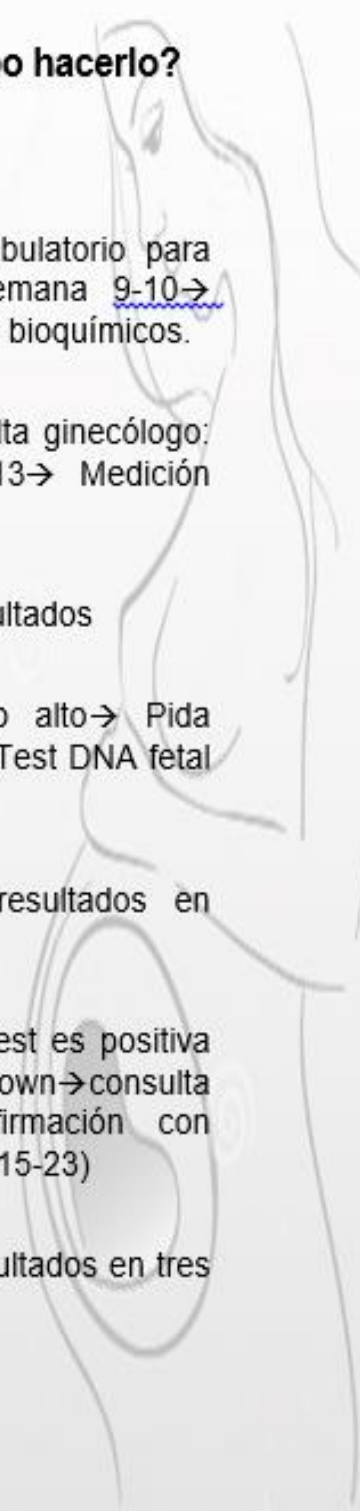
4º Comunicación de resultados

5º En caso de riesgo alto → Pida consulta Genética para Test DNA fetal antes de semana 18.

7º Comunicación de resultados en consulta de genética.

6º Si la respuesta del test es positiva para síndrome de Down → consulta ginecólogo para Confirmación con amniocentesis (semana 15-23)

7º Comunicación de resultados en tres días.



## ¿Qué es una anomalía cromosómica?

Los cromosomas son estructuras que agrupan genes y que determinan el desarrollo de un feto en el momento de la concepción. Cada célula contiene 46 cromosomas distribuidos en 23 pares: 23 provienen del óvulo de la madre y 23 se heredan del espermatozoide del padre. Por un error de causa desconocida, las personas con síndrome de Down reciben tres cromosomas del par 21, lo que provoca que este trastorno también se conozca como trisomía 21.

Las anomalías cromosómicas que se estudian en el cribado prenatal son tres, y consisten en una alteración llamada "trisomía" debida a la existencia de un cromosoma de más. Son los siguientes síndromes: Down (t21), Edwards (t18) y Patau (t13).

El síndrome de Down es una alteración genética producida por la presencia de una copia adicional del cromosoma 21.

Las personas afectadas presentan unas características físicas comunes: retraso en el desarrollo físico, mental y social, y problemas de salud asociados, tales como cardíacos, digestivos o visuales.

## ¿Para qué sirve el diagnóstico prenatal?

Son una serie de pruebas que le dirán el riesgo o la probabilidad de que su hijo

padezca una anomalía cromosómica. El riesgo puede considerarse bajo o alto.

Riesgo bajo significa que la posibilidad de que su hijo padezca una anomalía cromosómica es pequeña, pero no significa que no exista ningún riesgo. En este caso continuará valorándose la evolución del embarazo con los controles habituales.

Riesgo alto, significa que la posibilidad de que su hijo padezca una anomalía cromosómica es alta. Se considera alta cuando el resultado del riesgo es  $> 1/270$ , significa que hay más de una posibilidad entre 270 de que el bebé padezca síndrome Down.

## ¿Qué ocurre si el resultado es de alto riesgo?

Se le ofrecerá la posibilidad de descartar la presencia de una anomalía cromosómica con la realización del test DNA fetal. Mediante este test, se busca la presencia de ADN del feto en la sangre materna que tenga alteración cromosómica.

Si el resultado es negativo, significa que la posibilidad de que su hijo padezca una anomalía cromosómica es muy baja, pero no significa que no exista ninguna posibilidad. En este caso continuará valorándose la evolución del embarazo con los controles habituales.

Si el resultado es positivo, significa que hay una alta probabilidad de que su bebé padezca una alteración cromosómica.

## ¿Qué ocurre si el resultado del test DNA fetal es positivo?

Se le ofrecerá la posibilidad de confirmar o descartar la presencia de una anomalía cromosómica con la realización de una técnica invasiva diagnóstica.

La amniocentesis consiste en extraer una pequeña cantidad de líquido amniótico mediante una punción en el abdomen de la madre. En el líquido amniótico se encuentran células de descamación de la piel del feto, de las que se pueden estudiar sus cromosomas y determinar si ese feto padece o no una anomalía.

La realización de una amniocentesis supone asumir un riesgo de aborto: 1 de cada 100 fetos se pierden por la realización de esta prueba. La amniocentesis se realiza a partir de la 15 semana de gestación (desde la fecha de última regla) y el resultado lo recibirá en tres días parcialmente.

En el caso de que se confirme que su hijo padece una anomalía cromosómica recibirá toda la información necesaria sobre las alternativas existentes para que usted tome la decisión que considere más adecuada respecto a su embarazo.

<http://www.osanet.euskadi.net/detección-down>

**22188** *LEY 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.*

JUAN CARLOS I

REY DE ESPAÑA

A todos los que la presente vieren y entendieren.  
Sabed: Que las Cortes Generales han aprobado y Yo vengo en sancionar la siguiente Ley.

#### EXPOSICIÓN DE MOTIVOS

La importancia que tienen los derechos de los pacientes como eje básico de las relaciones clínico-asistenciales se pone de manifiesto al constatar el interés que han demostrado por los mismos casi todas las organizaciones internacionales con competencia en la materia. Ya desde el fin de la Segunda Guerra Mundial, organizaciones como Naciones Unidas, UNESCO o la Organización Mundial de la Salud, o, más recientemente, la Unión Europea o el Consejo de Europa, entre muchas otras, han impulsado declaraciones o, en algún caso, han promulgado normas jurídicas sobre aspectos genéricos o específicos relacionados con esta cuestión. En este sentido, es necesario mencionar la trascendencia de la Declaración universal de derechos humanos, del año 1948, que ha sido el punto de referencia obligado para todos los textos constitucionales promulgados posteriormente o, en el ámbito más estrictamente sanitario, la Declaración sobre la promoción de los derechos de los pacientes en Europa, promovida el año 1994 por la Oficina Regional para Europa de la Organización Mundial de la Salud, aparte de múltiples declaraciones internacionales de mayor o menor alcance e influencia que se han referido a dichas cuestiones.

Ultimamente, cabe subrayar la relevancia especial del Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto de las aplicaciones de la biología y la medicina (Convenio sobre los derechos del hombre y la biomedicina), suscrito el día 4 de abril de 1997, el cual ha entrado en vigor en el Reino de España el 1 de enero de 2000. Dicho Convenio es una iniciativa capital: en efecto, a diferencia de las distintas declaraciones internacionales que lo han precedido, es el primer instrumento internacional con carácter jurídico vinculante para los países que lo suscriben. Su especial valía reside en el hecho de que establece un marco común para la protección de los derechos humanos y la dignidad humana en la aplicación de la biología y la medicina. El Convenio trata explícitamente, con detenimiento y extensión, sobre la necesidad de reconocer los derechos de los pacientes, entre los cuales resaltan el derecho a la información, el consentimiento informado y la intimidad de la información relativa a la salud de las personas, persiguiendo el alcance de una armonización de las legislaciones de los diversos países en estas materias; en este sentido, es absolutamente conveniente tener en cuenta el Convenio en el momento de abordar el reto de regular cuestiones tan importantes.

Es preciso decir, sin embargo, que la regulación del derecho a la protección de la salud, recogido por el artículo 43 de la Constitución de 1978, desde el punto de vista de las cuestiones más estrechamente vinculadas a la condición de sujetos de derechos de las personas usuarias de los servicios sanitarios, es decir, la plasmación de los derechos relativos a la información clínica y la autonomía individual de los pacientes en lo relativo a su salud, ha sido objeto de una regulación básica en

el ámbito del Estado, a través de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.

De otra parte, esta Ley, a pesar de que fija básicamente su atención en el establecimiento y ordenación del sistema sanitario desde un punto de vista organizativo, dedica a esta cuestión diversas previsiones, entre las que destaca la voluntad de humanización de los servicios sanitarios. Así mantiene el máximo respeto a la dignidad de la persona y a la libertad individual, de un lado, y, del otro, declara que la organización sanitaria debe permitir garantizar la salud como derecho inalienable de la población mediante la estructura del Sistema Nacional de Salud, que debe asegurarse en condiciones de escrupuloso respeto a la intimidad personal y a la libertad individual del usuario, garantizando la confidencialidad de la información relacionada con los servicios sanitarios que se prestan y sin ningún tipo de discriminación.

A partir de dichas premisas, la presente Ley completa las previsiones que la Ley General de Sanidad enunció como principios generales. En este sentido, refuerza y da un trato especial al derecho a la autonomía del paciente. En particular, merece mención especial la regulación sobre instrucciones previas que contempla, de acuerdo con el criterio establecido en el Convenio de Oviedo, los deseos del paciente expresados con anterioridad dentro del ámbito del consentimiento informado. Asimismo, la Ley trata con profundidad todo lo referente a la documentación clínica generada en los centros asistenciales, subrayando especialmente la consideración y la concreción de los derechos de los usuarios en este aspecto.

En septiembre de 1997, en desarrollo de un convenio de colaboración entre el Consejo General del Poder Judicial y el Ministerio de Sanidad y Consumo, tuvo lugar un seminario conjunto sobre información y documentación clínica, en el que se debatieron los principales aspectos normativos y judiciales en la materia. Al mismo tiempo, se constituyó un grupo de expertos a quienes se encargó la elaboración de unas directrices para el desarrollo futuro de este tema. Este grupo suscribió un dictamen el 26 de noviembre de 1997, que ha sido tenido en cuenta en la elaboración de los principios fundamentales de esta Ley.

La atención que a estas materias otorgó en su día la Ley General de Sanidad supuso un notable avance como reflejan, entre otros, sus artículos 9, 10 y 61. Sin embargo, el derecho a la información, como derecho del ciudadano cuando demanda la atención sanitaria, ha sido objeto en los últimos años de diversas matizaciones y ampliaciones por Leyes y disposiciones de distinto tipo y rango, que ponen de manifiesto la necesidad de una reforma y actualización de la normativa contenida en la Ley General de Sanidad. Así, la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, califica a los datos relativos a la salud de los ciudadanos como datos especialmente protegidos, estableciendo un régimen singularmente riguroso para su obtención, custodia y eventual cesión. Esta defensa de la confidencialidad había sido ya defendida por la Directiva comunitaria 95/46, de 24 de octubre, en la que, además de reafirmarse la defensa de los derechos y libertades de los ciudadanos europeos, en especial de su intimidad relativa a la información relacionada con su salud, se apunta la presencia de otros intereses generales como los estudios epidemiológicos, las situaciones de riesgo grave para la salud de la colectividad, la investigación y los ensayos clínicos que, cuando estén incluidos en normas de rango de Ley, pueden justificar una excepción motivada a los derechos del paciente. Se manifiesta así una concepción comunitaria del derecho a la salud, en la que, junto al interés singular de cada individuo, como destinatario por excelencia de la información relativa a la salud, aparecen también otros

agentes y bienes jurídicos referidos a la salud pública, que deben ser considerados, con la relevancia necesaria, en una sociedad democrática avanzada. En esta línea, el Consejo de Europa, en su Recomendación de 13 de febrero de 1997, relativa a la protección de los datos médicos, después de afirmar que deben recogerse y procesarse con el consentimiento del afectado, indica que la información puede restringirse si así lo dispone una Ley y constituye una medida necesaria por razones de interés general.

Todas estas circunstancias aconsejan una adaptación de la Ley General de Sanidad con el objetivo de aclarar la situación jurídica y los derechos y obligaciones de los profesionales sanitarios, de los ciudadanos y de las instituciones sanitarias. Se trata de ofrecer en el terreno de la información y la documentación clínicas las mismas garantías a todos los ciudadanos del Estado, fortaleciendo con ello el derecho a la protección de la salud que reconoce la Constitución.

## CAPÍTULO I

### Principios generales

#### Artículo 1. *Ámbito de aplicación.*

La presente Ley tiene por objeto la regulación de los derechos y obligaciones de los pacientes, usuarios y profesionales, así como de los centros y servicios sanitarios, públicos y privados, en materia de autonomía del paciente y de información y documentación clínica.

#### Artículo 2. *Principios básicos.*

1. La dignidad de la persona humana, el respeto a la autonomía de su voluntad y a su intimidad orientarán toda la actividad encaminada a obtener, utilizar, archivar, custodiar y transmitir la información y la documentación clínica.

2. Toda actuación en el ámbito de la sanidad requiere, con carácter general, el previo consentimiento de los pacientes o usuarios. El consentimiento, que debe obtenerse después de que el paciente reciba una información adecuada, se hará por escrito en los supuestos previstos en la Ley.

3. El paciente o usuario tiene derecho a decidir libremente, después de recibir la información adecuada, entre las opciones clínicas disponibles.

4. Todo paciente o usuario tiene derecho a negarse al tratamiento, excepto en los casos determinados en la Ley. Su negativa al tratamiento constará por escrito.

5. Los pacientes o usuarios tienen el deber de facilitar los datos sobre su estado físico o sobre su salud de manera leal y verdadera, así como el de colaborar en su obtención, especialmente cuando sean necesarios por razones de interés público o con motivo de la asistencia sanitaria.

6. Todo profesional que interviene en la actividad asistencial está obligado no sólo a la correcta prestación de sus técnicas, sino al cumplimiento de los deberes de información y de documentación clínica, y al respeto de las decisiones adoptadas libre y voluntariamente por el paciente.

7. La persona que elabore o tenga acceso a la información y la documentación clínica está obligada a guardar la reserva debida.

#### Artículo 3. *Las definiciones legales.*

A efectos de esta Ley se entiende por:

Centro sanitario: el conjunto organizado de profesionales, instalaciones y medios técnicos que realiza acti-

vidades y presta servicios para cuidar la salud de los pacientes y usuarios.

Certificado médico: la declaración escrita de un médico que da fe del estado de salud de una persona en un determinado momento.

Consentimiento informado: la conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud.

Documentación clínica: el soporte de cualquier tipo o clase que contiene un conjunto de datos e informaciones de carácter asistencial.

Historia clínica: el conjunto de documentos que contienen los datos, valoraciones e informaciones de cualquier índole sobre la situación y la evolución clínica de un paciente a lo largo del proceso asistencial.

Información clínica: todo dato, cualquiera que sea su forma, clase o tipo, que permite adquirir o ampliar conocimientos sobre el estado físico y la salud de una persona, o la forma de preservarla, cuidarla, mejorarla o recuperarla.

Informe de alta médica: el documento emitido por el médico responsable en un centro sanitario al finalizar cada proceso asistencial de un paciente, que especifica los datos de éste, un resumen de su historial clínico, la actividad asistencial prestada, el diagnóstico y las recomendaciones terapéuticas.

Intervención en el ámbito de la sanidad: toda actuación realizada con fines preventivos, diagnósticos, terapéuticos, rehabilitadores o de investigación.

Libre elección: la facultad del paciente o usuario de optar, libre y voluntariamente, entre dos o más alternativas asistenciales, entre varios facultativos o entre centros asistenciales, en los términos y condiciones que establezcan los servicios de salud competentes, en cada caso.

Médico responsable: el profesional que tiene a su cargo coordinar la información y la asistencia sanitaria del paciente o del usuario, con el carácter de interlocutor principal del mismo en todo lo referente a su atención e información durante el proceso asistencial, sin perjuicio de las obligaciones de otros profesionales que participan en las actuaciones asistenciales.

Paciente: la persona que requiere asistencia sanitaria y está sometida a cuidados profesionales para el mantenimiento o recuperación de su salud.

Servicio sanitario: la unidad asistencial con organización propia, dotada de los recursos técnicos y del personal cualificado para llevar a cabo actividades sanitarias.

Usuario: la persona que utiliza los servicios sanitarios de educación y promoción de la salud, de prevención de enfermedades y de información sanitaria.

## CAPÍTULO II

### El derecho de información sanitaria

#### Artículo 4. *Derecho a la información asistencial.*

1. Los pacientes tienen derecho a conocer, con motivo de cualquier actuación en el ámbito de su salud, toda la información disponible sobre la misma, salvando los supuestos exceptuados por la Ley. Además, toda persona tiene derecho a que se respete su voluntad de no ser informada. La información, que como regla general se proporcionará verbalmente dejando constancia en la historia clínica, comprende, como mínimo, la finalidad y la naturaleza de cada intervención, sus riesgos y sus consecuencias.

2. 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.

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

#### Artículo 5. Titular del derecho a la información asistencial.

1. El titular del derecho a la información es el paciente. También serán informadas las personas vinculadas a él, por razones familiares o de hecho, en la medida que el paciente lo permita de manera expresa o tácita.

2. El paciente será informado, incluso en caso de incapacidad, de modo adecuado a sus posibilidades de comprensión, cumpliendo con el deber de informar también a su representante legal.

3. Cuando el paciente, según el criterio del médico que le asiste, carezca de capacidad para entender la información a causa de su estado físico o psíquico, la información se pondrá en conocimiento de las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

4. El derecho a la información sanitaria de los pacientes puede limitarse por la existencia acreditada de un estado de necesidad terapéutica. Se entenderá por necesidad terapéutica la facultad del médico para actuar profesionalmente sin informar antes al paciente, cuando por razones objetivas el conocimiento de su propia situación pueda perjudicar su salud de manera grave. Llegado este caso, el médico dejará constancia razonada de las circunstancias en la historia clínica y comunicará su decisión a las personas vinculadas al paciente por razones familiares o de hecho.

#### Artículo 6. Derecho a la información epidemiológica.

Los ciudadanos tienen derecho a conocer los problemas sanitarios de la colectividad cuando impliquen un riesgo para la salud pública o para su salud individual, y el derecho a que esta información se difunda en términos verdaderos, comprensibles y adecuados para la protección de la salud, de acuerdo con lo establecido por la Ley.

### CAPÍTULO III

#### Derecho a la intimidad

##### Artículo 7. El derecho a la intimidad.

1. Toda persona tiene derecho a que se respete el carácter confidencial de los datos referentes a su salud, y a que nadie pueda acceder a ellos sin previa autorización amparada por la Ley.

2. Los centros sanitarios adoptarán las medidas oportunas para garantizar los derechos a que se refiere el apartado anterior, y elaborarán, cuando proceda, las normas y los procedimientos protocolizados que garanticen el acceso legal a los datos de los pacientes.

### CAPÍTULO IV

#### El respeto de la autonomía del paciente

##### Artículo 8. Consentimiento informado.

1. 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 pre-

vista en el artículo 4, haya valorado las opciones propias del caso.

2. El consentimiento será verbal por regla general. Sin embargo, se prestará por escrito en los casos siguientes: intervenciones quirúrgicas, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente.

3. El consentimiento escrito del paciente será necesario para cada una de las actuaciones especificadas en el punto anterior de este artículo, dejando a salvo la posibilidad de incorporar anejos y otros datos de carácter general, y tendrá información suficiente sobre el procedimiento de aplicación y sobre sus riesgos.

4. Todo paciente o usuario tiene derecho a ser advertido sobre la posibilidad de utilizar los procedimientos de pronóstico, diagnóstico y terapéuticos que se le apliquen en un proyecto docente o de investigación, que en ningún caso podrá comportar riesgo adicional para su salud.

5. El paciente puede revocar libremente por escrito su consentimiento en cualquier momento.

##### Artículo 9. Límites del consentimiento informado y consentimiento por representación.

1. La renuncia del paciente a recibir información está limitada por el interés de la salud del propio paciente, de terceros, de la colectividad y por las exigencias terapéuticas del caso. Cuando el paciente manifieste expresamente su deseo de no ser informado, se respetará su voluntad haciendo constar su renuncia documental, sin perjuicio de la obtención de su consentimiento previo para la intervención.

2. Los facultativos podrán llevar a cabo las intervenciones clínicas indispensables en favor de la salud del paciente, sin necesidad de contar con su consentimiento, en los siguientes casos:

a) Cuando existe riesgo para la salud pública a causa de razones sanitarias establecidas por la Ley. En todo caso, una vez adoptadas las medidas pertinentes, de conformidad con lo establecido en la Ley Orgánica 3/1986, se comunicarán a la autoridad judicial en el plazo máximo de 24 horas siempre que dispongan el internamiento obligatorio de personas.

b) Cuando existe riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del enfermo y no es posible seguir su autorización, consultando, cuando las circunstancias lo permitan, a sus familiares o a las personas vinculadas de hecho a él.

3. Se otorgará el consentimiento por representación en los siguientes supuestos:

a) Cuando el paciente no sea capaz de tomar decisiones, a criterio del médico responsable de la asistencia, o su estado físico o psíquico no le permita hacerse cargo de su situación. Si el paciente carece de representante legal, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

b) Cuando el paciente esté incapacitado legalmente.

c) Cuando el paciente menor de edad no sea capaz intelectual ni emocionalmente de comprender el alcance de la intervención. En este caso, el consentimiento lo dará el representante legal del menor después de haber escuchado su opinión si tiene doce años cumplidos. Cuando se trate de menores no incapaces ni incapacitados por el representante legal, no cabe prestar el consentimiento por representación. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los padres serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la toma de la decisión correspondiente.

4. La interrupción voluntaria del embarazo, la práctica de ensayos clínicos y la práctica de técnicas de reproducción humana asistida se rigen por lo establecido con carácter general sobre la mayoría de edad y por las disposiciones especiales de aplicación.

5. La prestación del consentimiento por representación será adecuada a las circunstancias y proporcionada a las necesidades que haya que atender, siempre en favor del paciente y con respeto a su dignidad personal. El paciente participará en la medida de lo posible en la toma de decisiones a lo largo del proceso sanitario.

#### Artículo 10. *Condiciones de la información y consentimiento por escrito.*

1. El facultativo proporcionará al paciente, antes de recabar su consentimiento escrito, la información básica siguiente:

- a) Las consecuencias relevantes o de importancia que la intervención origina con seguridad.
- b) Los riesgos relacionados con las circunstancias personales o profesionales del paciente.
- c) Los riesgos probables en condiciones normales, conforme a la experiencia y al estado de la ciencia o directamente relacionados con el tipo de intervención.
- d) Las contraindicaciones.

2. El médico responsable deberá ponderar en cada caso que cuanto más dudoso sea el resultado de una intervención más necesario resulta el previo consentimiento por escrito del paciente.

#### Artículo 11. *Instrucciones previas.*

1. Por el documento de instrucciones previas, una persona mayor de edad, capaz y libre, manifiesta anticipadamente su voluntad, con objeto de que ésta se cumpla en el momento en que llegue a situaciones en cuyas circunstancias no sea capaz de expresarlos personalmente, sobre los cuidados y el tratamiento de su salud o, una vez llegado el fallecimiento, sobre el destino de su cuerpo o de los órganos del mismo. El otorgante del documento puede designar, además, un representante para que, llegado el caso, sirva como interlocutor suyo con el médico o el equipo sanitario para procurar el cumplimiento de las instrucciones previas.

2. Cada servicio de salud regulará el procedimiento adecuado para que, llegado el caso, se garantice el cumplimiento de las instrucciones previas de cada persona, que deberán constar siempre por escrito.

3. No serán aplicadas las instrucciones previas contrarias al ordenamiento jurídico, a la «lex artis», ni las que no se correspondan con el supuesto de hecho que el interesado haya previsto en el momento de manifestarlas. En la historia clínica del paciente quedará constancia razonada de las anotaciones relacionadas con estas previsiones.

4. Las instrucciones previas podrán revocarse libremente en cualquier momento dejando constancia por escrito.

5. Con el fin de asegurar la eficacia en todo el territorio nacional de las instrucciones previas manifestadas por los pacientes y formalizadas de acuerdo con lo dispuesto en la legislación de las respectivas Comunidades Autónomas, se creará en el Ministerio de Sanidad y Consumo el Registro nacional de instrucciones previas que se regirá por las normas que reglamentariamente se determinen, previo acuerdo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

#### Artículo 12. *Información en el Sistema Nacional de Salud.*

1. Además de los derechos reconocidos en los artículos anteriores, los pacientes y los usuarios del Sistema

Nacional de Salud tendrán derecho a recibir información sobre los servicios y unidades asistenciales disponibles, su calidad y los requisitos de acceso a ellos.

2. Los servicios de salud dispondrán en los centros y servicios sanitarios de una guía o carta de los servicios en la que se especifiquen los derechos y obligaciones de los usuarios, las prestaciones disponibles, las características asistenciales del centro o del servicio, y sus dotaciones de personal, instalaciones y medios técnicos. Se facilitará a todos los usuarios información sobre las guías de participación y sobre sugerencias y reclamaciones.

3. Cada servicio de salud regulará los procedimientos y los sistemas para garantizar el efectivo cumplimiento de las previsiones de este artículo.

#### Artículo 13. *Derecho a la información para la elección de médico y de centro.*

Los usuarios y pacientes del Sistema Nacional de Salud, tanto en la atención primaria como en la especializada, tendrán derecho a la información previa correspondiente para elegir médico, e igualmente centro, con arreglo a los términos y condiciones que establezcan los servicios de salud competentes.

### CAPÍTULO V

#### La historia clínica

#### Artículo 14. *Definición y archivo de la historia clínica.*

1. La historia clínica comprende el conjunto de los documentos relativos a los procesos asistenciales de cada paciente, con la identificación de los médicos y de los demás profesionales que han intervenido en ellos, con objeto de obtener la máxima integración posible de la documentación clínica de cada paciente, al menos, en el ámbito de cada centro.

2. Cada centro archivará las historias clínicas de sus pacientes, cualquiera que sea el soporte papel, audiovisual, informático o de otro tipo en el que consten, de manera que queden garantizadas su seguridad, su correcta conservación y la recuperación de la información.

3. Las Administraciones sanitarias establecerán los mecanismos que garanticen la autenticidad del contenido de la historia clínica y de los cambios operados en ella, así como la posibilidad de su reproducción futura.

4. Las Comunidades Autónomas aprobarán las disposiciones necesarias para que los centros sanitarios puedan adoptar las medidas técnicas y organizativas adecuadas para archivar y proteger las historias clínicas y evitar su destrucción o su pérdida accidental.

#### Artículo 15. *Contenido de la historia clínica de cada paciente.*

1. La historia clínica incorporará la información que se considere trascendental para el conocimiento veraz y actualizado del estado de salud del paciente. Todo paciente o usuario tiene derecho a que quede constancia, por escrito o en el soporte técnico más adecuado, de la información obtenida en todos sus procesos asistenciales, realizados por el servicio de salud tanto en el ámbito de atención primaria como de atención especializada.

2. La historia clínica tendrá como fin principal facilitar la asistencia sanitaria, dejando constancia de todos aquellos datos que, bajo criterio médico, permitan el conocimiento veraz y actualizado del estado de salud. El contenido mínimo de la historia clínica será el siguiente:

- a) La documentación relativa a la hoja clínico-estadística.
- b) La autorización de ingreso.
- c) El informe de urgencia.
- d) La anamnesis y la exploración física.
- e) La evolución.
- f) Las órdenes médicas.
- g) La hoja de interconsulta.
- h) Los informes de exploraciones complementarias.
- i) El consentimiento informado.
- j) El informe de anestesia.
- k) El informe de quirófano o de registro del parto.
- l) El informe de anatomía patológica.
- m) La evolución y planificación de cuidados de enfermería.
- n) La aplicación terapéutica de enfermería.
- ñ) El gráfico de constantes.
- o) El informe clínico de alta.

Los párrafos b), c), i), j), k), l), ñ) y o) sólo serán exigibles en la cumplimentación de la historia clínica cuando se trate de procesos de hospitalización o así se disponga.

3. La cumplimentación de la historia clínica, en los aspectos relacionados con la asistencia directa al paciente, será responsabilidad de los profesionales que inter vengan en ella.

4. La historia clínica se llevará con criterios de unidad y de integración, en cada institución asistencial como mínimo, para facilitar el mejor y más oportuno conocimiento por los facultativos de los datos de un determinado paciente en cada proceso asistencial.

#### Artículo 16. Usos de la historia clínica.

1. La historia clínica es un instrumento destinado fundamentalmente a garantizar una asistencia adecuada al paciente. Los profesionales asistenciales del centro que realizan el diagnóstico o el tratamiento del paciente tienen acceso a la historia clínica de éste como instrumento fundamental para su adecuada asistencia.

2. Cada centro establecerá los métodos que posibiliten en todo momento el acceso a la historia clínica de cada paciente por los profesionales que le asisten.

3. El acceso a la historia clínica con fines judiciales, epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia, se rige por lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, y en la Ley 14/1986, General de Sanidad, y demás normas de aplicación en cada caso. El acceso a la historia clínica con estos fines obliga a preservar los datos de identificación personal del paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que como regla general quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos. Se exceptúan los supuestos de investigación de la autoridad judicial en los que se considere imprescindible la unificación de los datos identificativos con los clínico-asistenciales, en los cuales se estará a lo que dispongan los jueces y tribunales en el proceso correspondiente. El acceso a los datos y documentos de la historia clínica queda limitado estrictamente a los fines específicos de cada caso.

4. El personal de administración y gestión de los centros sanitarios sólo puede acceder a los datos de la historia clínica relacionados con sus propias funciones.

5. El personal sanitario debidamente acreditado que ejerza funciones de inspección, evaluación, acreditación y planificación, tiene acceso a las historias clínicas en el cumplimiento de sus funciones de comprobación de la calidad de la asistencia, el respeto de los derechos del paciente o cualquier otra obligación del centro en

relación con los pacientes y usuarios o la propia Administración sanitaria.

6. El personal que accede a los datos de la historia clínica en el ejercicio de sus funciones queda sujeto al deber de secreto.

7. Las Comunidades Autónomas regularán el procedimiento para que quede constancia del acceso a la historia clínica y de su uso.

#### Artículo 17. La conservación de la documentación clínica.

1. Los centros sanitarios tienen la obligación de conservar la documentación clínica en condiciones que garanticen su correcto mantenimiento y seguridad, aunque no necesariamente en el soporte original, para la debida asistencia al paciente durante el tiempo adecuado a cada caso y, como mínimo, cinco años contados desde la fecha del alta de cada proceso asistencial.

2. La documentación clínica también se conservará a efectos judiciales de conformidad con la legislación vigente. Se conservará, asimismo, cuando existan razones epidemiológicas, de investigación o de organización y funcionamiento del Sistema Nacional de Salud. Su tratamiento se hará de forma que se evite en lo posible la identificación de las personas afectadas.

3. Los profesionales sanitarios tienen el deber de cooperar en la creación y el mantenimiento de una documentación clínica ordenada y secuencial del proceso asistencial de los pacientes.

4. La gestión de la historia clínica por los centros con pacientes hospitalizados, o por los que atiendan a un número suficiente de pacientes bajo cualquier otra modalidad asistencial, según el criterio de los servicios de salud, se realizará a través de la unidad de admisión y documentación clínica, encargada de integrar en un solo archivo las historias clínicas. La custodia de dichas historias clínicas estará bajo la responsabilidad de la dirección del centro sanitario.

5. Los profesionales sanitarios que desarrollen su actividad de manera individual son responsables de la gestión y de la custodia de la documentación asistencial que generen.

6. Son de aplicación a la documentación clínica las medidas técnicas de seguridad establecidas por la legislación reguladora de la conservación de los ficheros que contienen datos de carácter personal y, en general, por la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal.

#### Artículo 18. Derechos de acceso a la historia clínica.

1. El paciente tiene el derecho de acceso, con las reservas señaladas en el apartado 3 de este artículo, a la documentación de la historia clínica y a obtener copia de los datos que figuran en ella. Los centros sanitarios regularán el procedimiento que garantice la observancia de estos derechos.

2. El derecho de acceso del paciente a la historia clínica puede ejercerse también por representación debidamente acreditada.

3. El derecho al acceso del paciente a la documentación de la historia clínica no puede ejercitarse en perjuicio del derecho de terceras personas a la confidencialidad de los datos que constan en ella recogidos en interés terapéutico del paciente, ni en perjuicio del derecho de los profesionales participantes en su elaboración, los cuales pueden oponer al derecho de acceso la reserva de sus anotaciones subjetivas.

4. Los centros sanitarios y los facultativos de ejercicio individual sólo facilitarán el acceso a la historia



clínica de los pacientes fallecidos a las personas vinculadas a él, por razones familiares o de hecho, salvo que el fallecido lo hubiese prohibido expresamente y así se acredite. En cualquier caso el acceso de un tercero a la historia clínica motivado por un riesgo para su salud se limitará a los datos pertinentes. No se facilitará información que afecte a la intimidad del fallecido ni a las anotaciones subjetivas de los profesionales, ni que perjudique a terceros.

**Artículo 19. Derechos relacionados con la custodia de la historia clínica.**

El paciente tiene derecho a que los centros sanitarios establezcan un mecanismo de custodia activa y diligente de las historias clínicas. Dicha custodia permitirá la recogida, la integración, la recuperación y la comunicación de la información sometida al principio de confidencialidad con arreglo a lo establecido por el artículo 16 de la presente Ley.

## CAPÍTULO VI

### Informe de alta y otra documentación clínica

**Artículo 20. Informe de alta.**

Todo paciente, familiar o persona vinculada a él, en su caso, tendrá el derecho a recibir del centro o servicio sanitario, una vez finalizado el proceso asistencial, un informe de alta con los contenidos mínimos que determina el artículo 3. Las características, requisitos y condiciones de los informes de alta se determinarán reglamentariamente por las Administraciones sanitarias autonómicas.

**Artículo 21. El alta del paciente.**

1. En caso de no aceptar el tratamiento prescrito, se propondrá al paciente o usuario la firma del alta voluntaria. Si no la firmara, la dirección del centro sanitario, a propuesta del médico responsable, podrá disponer el alta forzosa en las condiciones reguladas por la Ley. El hecho de no aceptar el tratamiento prescrito no dará lugar al alta forzosa cuando existan tratamientos alternativos, aunque tengan carácter paliativo, siempre que los preste el centro sanitario y el paciente acepte recibirlos. Estas circunstancias quedarán debidamente documentadas.

2. En el caso de que el paciente no acepte el alta, la dirección del centro, previa comprobación del informe clínico correspondiente, oír al paciente y, si persiste en su negativa, lo pondrá en conocimiento del juez para que confirme o revoque la decisión.

**Artículo 22. Emisión de certificados médicos.**

Todo paciente o usuario tiene derecho a que se le faciliten los certificados acreditativos de su estado de salud. Éstos serán gratuitos cuando así lo establezca una disposición legal o reglamentaria.

**Artículo 23. Obligaciones profesionales de información técnica, estadística y administrativa.**

Los profesionales sanitarios, además de las obligaciones señaladas en materia de información clínica, tienen el deber de cumplimentar los protocolos, registros, informes, estadísticas y demás documentación asistencial o administrativa, que guarden relación con los procesos clínicos en los que intervienen, y los que requieran

los centros o servicios de salud competentes y las autoridades sanitarias, comprendidos los relacionados con la investigación médica y la información epidemiológica.

**Disposición adicional primera. Carácter de legislación básica.**

Esta Ley tiene la condición de básica, de conformidad con lo establecido en el artículo 149.1.1.<sup>ª</sup> y 16.<sup>ª</sup> de la Constitución.

El Estado y las Comunidades Autónomas adoptarán, en el ámbito de sus respectivas competencias, las medidas necesarias para la efectividad de esta Ley.

**Disposición adicional segunda. Aplicación supletoria.**

Las normas de esta Ley relativas a la información asistencial, la información para el ejercicio de la libertad de elección de médico y de centro, el consentimiento informado del paciente y la documentación clínica, serán de aplicación supletoria en los proyectos de investigación médica, en los procesos de extracción y trasplante de órganos, en los de aplicación de técnicas de reproducción humana asistida y en los que carezcan de regulación especial.

**Disposición adicional tercera. Coordinación de las historias clínicas.**

El Ministerio de Sanidad y Consumo, en coordinación y con la colaboración de las Comunidades Autónomas competentes en la materia, promoverá, con la participación de todos los interesados, la implantación de un sistema de compatibilidad que, atendida la evolución y disponibilidad de los recursos técnicos, y la diversidad de sistemas y tipos de historias clínicas, posibilite su uso por los centros asistenciales de España que atiendan a un mismo paciente, en evitación de que los atendidos en diversos centros se sometan a exploraciones y procedimientos de innecesaria repetición.

**Disposición adicional cuarta. Necesidades asociadas a la discapacidad.**

El Estado y las Comunidades Autónomas, dentro del ámbito de sus respectivas competencias, dictarán las disposiciones precisas para garantizar a los pacientes o usuarios con necesidades especiales, asociadas a la discapacidad, los derechos en materia de autonomía, información y documentación clínica regulados en esta Ley.

**Disposición adicional quinta. Información y documentación sobre medicamentos y productos sanitarios.**

La información, la documentación y la publicidad relativas a los medicamentos y productos sanitarios, así como el régimen de las recetas y de las órdenes de prescripción correspondientes, se regularán por su normativa específica, sin perjuicio de la aplicación de las reglas establecidas en esta Ley en cuanto a la prescripción y uso de medicamentos o productos sanitarios durante los procesos asistenciales.

**Disposición adicional sexta. Régimen sancionador.**

Las infracciones de lo dispuesto por la presente Ley quedan sometidas al régimen sancionador previsto en el capítulo VI del Título I de la Ley 14/1986, General de Sanidad, sin perjuicio de la responsabilidad civil o penal y de la responsabilidad profesional o estatutaria procedentes en derecho.

# FORMULARIO PARA LA AUTORIZACIÓN DE CENTROS SANITARIOS QUE REALICEN EL PROGRAMA DE CRIBADO PRENATAL

Exp.Zkia. / Nº Exp.:

- SORTZEKO BAIMENA / AUTORIZACIÓN DE CREACIÓN
- JARDUTEKO BAIMENA / AUTORIZACIÓN DE FUNCIONAMIENTO
- ALDAKETAK EGITEKO BAIMENA / AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIÓN
- BERRITZEKO BAIMENA / AUTORIZACIÓN DE RENOVACIÓN

(Markatu "X" batez eskatzen den baimen motari dagokion laukia / Ponga una cruz en el casillero correspondiente al tipo de autorización que se solicita)

## I. ZENTROAREN DATUAK / DATOS DEL CENTRO

ZENTROAREN izena / <i>Nombre del Centro</i> :		
Baimena eskatzen duena / <i>Titular que solicita la autorización</i> :		
Ordezkarria / <i>Representante</i> :		
IFK / <i>C.I.F.</i> :	Helbidea / <i>Dirección</i> :	
Udalerrria / <i>Municipio</i> :	PK / <i>C.P.</i> :	Comarca / <i>Eskualdea</i> :
Telefonoa / <i>Teléfono</i> :	Faxa / <i>Fax</i> :	E-mail :
Programaren zuzendari prenatal emanaldia / <i>Director del responsable del programa de cribado prenatal</i> :		
Alor klinikak/ <i>Áreas clínicas</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Analisi klinikoak / <i>Análisis clínicos</i></li> <li><input type="checkbox"/> Genetika / <i>Genética</i></li> <li><input type="checkbox"/> Ginekologia / <i>Ginecología</i></li> </ul>		

## II. GIZA BALIABIDEAK / MEDIOS HUMANOS

(Langileen kopurua eta dagokien titulazioa azaldu / *Especificar nº de personas y titulación correspondiente*)

Facultatibo espezialistak / <i>Facultativos especialistas en</i> :			
Analisi klinikoak/ <i>Análisis clínicos</i>		Biokimika / <i>Bioquímica</i>	Genetika / <i>Genética</i>
Mediku orokorra / <i>Médicos generales</i>		Ginekologia / <i>Ginecología</i>	Kimikoak / <i>Químicos</i>
Osasun laguntzaileak / <i>Auxiliares sanitarios</i>		Laborategi teknikariak / <i>Técnicos de Laboratorio</i>	
Erizainak / <i>Diplomados en Enfermería</i>		Bestelakoak / <i>Otros</i> :	

DATA ETA IZENPEA <i>FECHA Y FIRMA</i>	SARRERA ERREGISTROA <i>REGISTRO DE ENTRADA</i>
--	---

## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA AMNIOCENTESIS GENÉTICA

### DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE LA PACIENTE

Dña. .... de ..... años de edad

Con domicilio en .....

D.N.I. ...., y Nº de Historia.....

### DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL O PERSONA QUE AUTORIZA A LA PACIENTE

D/Dña. .... de ..... años de edad

Con domicilio en .....

D.N.I. ...., y en calidad de .....

### **DECLARO:**

Que el Facultativo que me proporciona la información, me ha informado de la posibilidad de practicar una AMNIOCENTESIS para la investigación del cariotipo de mi hijo aún no nacido ya que me encuentro en una situación de riesgo por ..... y que me ha explicado y he comprendido y aceptado:

1. Que se trata de una técnica invasiva que supone la introducción de una aguja a través de las paredes abdominal y uterina de la madre en la cavidad amniótica, extrayendo líquido amniótico de donde se obtienen las células fetales necesarias para efectuar el análisis cromosómico, metabólico o molecular.
2. Que aunque la amniocentesis transabdominal es una técnica segura aunque existe riesgo de aborto en aproximadamente el 1% de los casos. Asimismo he sido advertida e informada de otros posibles riesgos, como punción fetal, punción del cordón, rotura de la bolsa de las aguas, infección, parto pretérmino y hemorragia materna.  
Por mi situación actual, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones como .....
3. Que la técnica puede fracasar por no conseguir la extracción de líquido amniótico o por problemas de laboratorio que impidan la emisión de un diagnóstico completo. El fallo de cultivo sucede aproximadamente en el 1/ 00 de los casos, debido a la ausencia de crecimiento o contaminación materna.
4. Que la exploración sólo nos informará de posibles anomalías cromosómicas, y no de defectos congénitos de otra naturaleza, y que, por tanto, el resultado normal de un estudio genético no garantiza que el niño nacerá sin defectos o retraso mental.  
La resolución de las actuales técnicas citogenéticas son limitadas, lo que supone que pueden existir alteraciones no detectables al microscopio en el momento actual.  
Ante el hallazgo de una alteración cromosómica no habitual o en mosaico no se puede asegurar su repercusión en el feto.  
El sexo cromosómico en muy raras ocasiones (1/10.000 – 1/15.000) puede no coincidir con el sexo fenotípico.
5. Que igualmente me han sido explicados y he comprendido los cuidados, y tratamiento en su caso, que he de seguir tras la exploración y me comprometo a observar.

*Continúa al dorso*

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y aclarado todas las dudas que le he planteado.



**Osakidetza**  
**Servicio vasco de salud**

### **CONSIENTO**

en que se me realice el procedimiento indicado,

En Getafe, a ..... de ..... de 200.....

Fdo. FACULTATIVO ADJUNTO

Fdo. LA PACIENTE o PERSONA QUE LA REPRESENTA

### **REVOCACION**

Dña. ....  
(Nombre y Dos Apellidos de la Paciente) de ..... años de edad.  
Con domicilio en ..... y D.N.I. ....

D/Dña. ....  
(Nombre y Dos Apellidos) de ..... años de edad. Con domicilio en .....  
y D.N.I. .... en calidad de ..... (representante legal, familiar o allegado)  
de Dña. ....  
(Nombre y Dos Apellidos de la Paciente).

Revoco el consentimiento prestado en fecha.....  
y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha finalizado.

En Getafe, a ..... de ..... de 200.....

Fdo. FACULTATIVO ADJUNTO

Fdo. LA PACIENTE o PERSONA QUE LA REPRESENTA

### **INFORMACIÓN AL PACIENTE**

*"Los datos personales recogidos serán incorporados y tratados en un fichero denominado Genética, cuya finalidad es contener información de los pacientes a los que se ha realizado un diagnóstico genético, con posibilidad de cesión previstas en la Ley. El órgano responsable del fichero es el Hospital Universitario de Getafe, y la dirección donde el interesado podrá ejercer los derechos del acceso, rectificación, cancelación y oposición ante el mismo es Carretera de Toledo km. 12500, Getafe 28905, todo lo cual se informa en cumplimiento del artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal"*