

**EFFECTIVITAT DEL CRIBRATGE BIOQUÍMIC DE SEGON
TRIMESTRE I DE L'ECOGRAFIA DE LES 20 SETMANES EN EL
DIAGNÒSTIC PRENATAL DE LES ANOMALIES
CROMOSÒMIQUES I MORFOLÒGIQUES FETALS EN UNA
POBLACIÓ GENERAL DE GESTANTS**

Narcís Ros Campàs

Tesi doctoral dirigida pel

Dr. Ramon Maria Miralles Pi i el Dr. Antoni Borrell i Vilaseca

Departament de Medicina i Cirurgia de la Universitat Rovira i Virgili.

Tarragona, juny 2008

A la Maria Dolors que m'ha encoratjat en tot moment i a qui tantes hores de companyia he robat juntament amb els meus fills Xavier i Marta

També als meus pares, Narcís i Montserrat que hem van educar en la cultura de l'esforç

Agraïments

Al Dr. Jordi Sentís, que em va orientar cap a la formació en ecografia obstètrica i diagnòstic prenatal i després sempre m'ha recolzat en les innovacions i la consolidació de la Unitat de Diagnòstic Prenatal.

Al Dr. Antoni Borrell per la seva claredat en els plantejaments globals i el seu estímul constant i crític en l'elaboració d'aquesta tesi.

Al Dr. Ramon Maria Miralles per la seva perseverança i recolzament per a l'elaboració d'aquesta tesi.

Al Dr. Joan Fernández per la seva inesgotable capacitat de treball i orientació en el camp de l'estadística.

A la Carme Montcusí per la seva eficaç aportació en la recerca bibliogràfica.

Al meu pare i a Lluís Vázquez per la seva col·laboració en la revisió final.

A l'Àngel Sánchez per la seva aportació en informàtica.

A tots els metges del servei de Obstetrícia i Ginecologia de l'Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, Jordi Sentís Masllorens, Jaume Sentís, Antoni Lluca, Ramon Velasco, Ana Espín, Sonia Miguel, Marjorie Montano i Eva Soto per la seva col·laboració quan l'he necessitada.

A tot el personal del Servei d'Arxius de l'Hospital de Sant Pau i Santa Tecla i de totes les ABS que en depenen per facilitar-me, sempre amb un somriure, tota la documentació que he precisat.

Llistat d'abreviacions

ABS	Àrea Bàsica de Salut
AFP	Alfafetoproteïna
β -HCG	Fracció beta de la Gonadotrofina Coriònica Humana
CIA	Comunicació Interauricular (cardíaca)
CIV	Comunicació Interventricular (cardíaca)
CMBDAH	Registre del Conjunt Mínim Bàsic de Dades de l'Alta Hospitalària
DGRS	Direcció General de Recursos Sanitaris
DGSP	Direcció General de Salut Pública
DPP	Data Probable de Part
DTN	Defecte de Tub Neural obert
E	Especificitat
EUA	Estats Units d'Amèrica
EUROCAT	European Surveillance of Congenital Anomalies
HSPST	Hospital de Sant Pau i Santa Tecla
IC	Interval de Confiança
IDESCAT	Institut d'Estadística de Catalunya
ILE	Interrupció Legal de l'Embaràs
LR	Likelihood Ratio
REDCB	Registre de Defectes Congènits de la Ciutat de Barcelona
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynecologists
S	Sensibilitat
SESEGO	Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SNC	Sistema Nervios Central
T21	Trisomia 21
UDP	Unitat de Diagnòstic Prenatal
VPP	Valor Predictiu Positiu
VPN	Valor Predictiu Negatiu

1 INTRODUCCIÓ

1.1 *Importància dels defectes congènits*

La importància dels defectes congènits en el conjunt de la patologia neonatal ha anat creixent perquè la disminució d'altres afeccions n'ha ocasionat un increment relatiu. Així, si mirem les causes de mortalitat infantil del segle passat, veiem que els defectes congènits han passat de ser responsables d'un 4% a principis de segle XX, fins a un 29,2 % l'any 2002 (Jané et al., 2005). Això s'explica pel millor maneig clínic, etiològic i simptomàtic que s'ha assolit en el tractament dels processos carencials i infecciosos (patologies preponderants com a causa de mortalitat de principis de segle XX).

De totes maneres, en els darrers anys del segle passat, es va començar a observar una certa reducció en l'aportació dels defectes congènits a la taxa de mortalitat infantil ja que, segons el Registre de Mortalitat de Catalunya, durant el període comprés entre els anys 1987 i 1998, ha disminuït del 32,9 % al 17,1 %. En aquests moments, els defectes congènits constitueixen la segona causa de morbimortalitat perinatal i infantil, darrere de les afeccions perinatals (definides com aquells processos que sorgeixen al final de l'embaràs o en els primers 7 dies de vida: prematuritat, baix pes, infeccions respiratòries...). Aquesta disminució dels darrers anys està relacionada amb el desenvolupament d'estratègies de cribratge bioquímic i ecogràfic aplicades a la població gestant que permeten el diagnòstic prenatal d'una part de les anomalies congènites. Aquest diagnòstic prenatal possibilita, per un costat, que el fetus neixi en el centre més adequat en funció del diagnòstic i el maneig perinatal recomanable (hospitals de 2n o 3r nivell), o que els pares puguin optar per una interrupció legal de l'embaràs (ILE).

La freqüència dels defectes congènits en les diferents poblacions, presenten una variabilitat que s'explica per la poca precisió en la seva definició, així com en la dificultat d'establir uns registres a nivell poblacional, més que no pas en grans diferències entre poblacions diferents. El terme defecte congènit és més ampli que el de malformació congènita i, segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS), es pot definir com a "tota anomalia de desenvolupament morfològica, funcional o molecular present en néixer - encara que es manifesti més tard- de tipus extern o intern, familiar o esporàdica, hereditària o no, única o múltiple". Es considera que existeixen 3 grans subgrups de defectes congènits: les anomalies morfològiques, que inclouen les malformacions, deformacions i disrupcions, les anomalies cromosòmiques i les

malalties monogèniques. En aquest treball ens centrarem en l'estudi de les anomalies morfològiques i cromosòmiques.

Quan revisem la literatura referent a la prevalença dels defectes congènits, ens trobem amb discordances que poden obeir a diferents aspectes. En primer lloc, constatem el fet de que molts estudis, no defineixen bé, les característiques de les seves poblacions d'estudi, així com els criteris d'inclusió i exclusió que son difícilment coincidents, degut a la complexitat mateixa de la definició de defecte congènit. Fins i tot amb criteris amplis, podria arribar a considerar-se que tots tenim algun defecte congènit (pensem en la càrrega genètica del càncer, colesterol elevat, diabetis... per anomenar patologies amb una alta prevalença poblacional) i que només és qüestió de temps i de rellevància clínica el fet de que suposi un handicap per a la nostra vida.

En segon lloc, els defectes congènits presents en nadons representen una petita proporció en relació als defectes congènits de l'etapa prenatal, que s'inicia amb la concepció i inclou les fases embrionària i fetal. Molts defectes congènits tenen una alta letalitat intrauterina, que es manifesta especialment en avortaments de primer trimestre i només una certa proporció arriben al naixement si se'ls deixa evolucionar. Això s'ha vist que afecta especialment les anomalies cromosòmiques, les quals presenten globalment una probabilitat d'avortament inversament proporcional a l'edat gestacional, essent per tant molt freqüents en edats gestacionals inicials. Així doncs, dins del mateix grup poblacional, tenim una freqüència de defectes congènits totalment diferent depenent del moment de gestació en què es vulgui avaluar.

Un últim aspecte a considerar és la cronologia variable en què apareix la manifestació clínica dels defectes congènits. Hi ha anomalies morfològiques que no es manifestaran clínicament fins a etapes avançades de la vida i que poden passar desapercebudes durant l'etapa infantil, sobretot si afecten òrgans interns. Precisament amb l'universalització de les proves de diagnòstic prenatal, es posen de manifest anomalies morfològiques que passarien totalment desapercebudes en les etapes inicials de la vida postnatal (per ex. anomalies morfològiques en el trajecte d'alguns vasos venosos, èctasis pièlics silents, malformacions adenomatoides quístiques pulmonars ...) i per aquest motiu es troba una prevalença variable en funció de les proves prenatales i del seguiment pediàtric que es practiquin.

Segons Connor i Fergusson-Smith (1984), els defectes congènits es presenten en un 5,3% dels nadons vius i els més freqüents són les anomalies morfològiques (3,7 %),

seguit dels desordres hereditaris monogènics (1 %) i finalment les anomalies cromosòmiques (0,6 %). Aquestes xifres, que han estat clàssicament acceptades, no varien gaire entre poblacions, a excepció de les anomalies cromosòmiques que estan augmentant amb l'increment de l'edat materna de les gestants.

1.2 Situació dels defectes congènits a Catalunya

A Catalunya, la taxa de defectes congènits en el moment del naixement s'ha mantingut al voltant del 3,18 % en el període 1998-2000, segons les dades recollides en el registre de dades de l'alta hospitalària (CMBDAH) del Servei Català de Salut (SCS) pel que fa a les anomalies congènites declarades i del Registre d'Interrupcions Voluntàries de l'Embaràs (taula 1). Altres taxes publicades del nostre entorn ens donen un 1,1 % en el període 1992-1994 segons el Registre de Defectes Congènits de Barcelona (Salvador et al., 1995); i en un 2,2 % en el període 1991-1994 segons el Registre de Defectes Congènits del Vallès (Baena et al., 1996).

Taula 1. Freqüència dels defectes congènits a Catalunya. (Font:CMBDAH, Registre d'ILE DGRS. Anuari Estadístic de Catalunya. DGRS)

	1998	1999	2000	total
Núm. D'embarassos	68.515	72.380	77.175	217.070
Defectes congènits	2.173	2.428	2.309	6.910
Freqüència de DC	3,17 %	3,35 %	2,99%	3,18 %

DC- Defecte congènit

1.3 Cribratge bioquímic i ecogràfic de defectes congènits

En els darrers anys, diferents fets han portat a millorar les accions destinades al diagnòstic prenatal de defectes congènits.

Una de les principals satisfaccions en la vida d'una parella és la concepció d'un nou ésser, i una de les seves primeres preocupacions és la salut i el normal desenvolupament d'aquest nou fill. En els últims anys s'ha observat un canvi en la conducta reproductiva de les parelles en edat fèrtil. A Catalunya i segons dades de l'IDESCAT de l'any 1998, la taxa de natalitat era de 9,2 /1000 habitants. A més l'indicador conjuntural de fecunditat era de 1,18 fills per dona en edat fèrtil i un 17,3 % de les gestants tenien 35 o més anys. Actualment, doncs, les parelles tenen pocs fills i en una edat més avançada. Aquest fet comporta que el nombre d'embarassos desitjats és més gran i que també ho és el grau de preocupació pels problemes de salut que puguin afectar els seus fills.

Per altra banda, els avenços tecnològics permeten introduir noves tècniques per al diagnòstic d'alguns defectes congènits durant l'embaràs. L'any 1972, va suposar l'inici de l'era del cribratge bioquímic prenatal, quant Brock i Scrimgeour van descriure l'associació entre els nivells elevats d'Alfafetoproteïna (AFP) en líquid amniòtic i la presència d'un defecte del tub neural (DTN). Posteriorment, el 1974, el mateix Brock i Wald també van trobar la mateixa associació amb els nivells sèrics materns d'AFP. La capacitat discriminativa de la AFP sèrica materna és menor que en el líquid amniòtic, i per tant la seva determinació s'ha establert com a prova de cribratge i no pas com a diagnòstica dels DTN.

L'associació entre l'augment en la prevalença de trisomies autosòmiques (sobretot les trisomies 13, 18 i 21) i l'edat materna es coneix des de fa encara més anys. A principis de la dècada dels 70, l'edat materna avançada, considerada com l'edat superior o igual a 35 anys, era l'únic criteri per seleccionar gestacions d'alt risc d'anomalia cromosòmica. Això permetia diagnosticar un 30 % dels fetus amb trisomia 21 (T21) practicant l'amniocentesi en el 5 % de la població gestant. Des d'aleshores el percentatge de gestants de 35 anys o més no ha fet més que augmentar i a Catalunya, l'any 1998, ja superava el 17 %. Això ha fet inviable, utilitzar l'edat materna com a criteri únic per indicar la pràctica d'una prova invasiva. S'ha de tenir en compte que, el diagnòstic d'anomalia cromosòmica només es pot establir a partir de cèl·lules fetals obtingudes mitjançant una prova invasiva i que degut al risc d'avortament que

comporta qualsevol prova invasiva només s'ofereix a les gestants d'alt risc d'anomalia cromosòmica.

L'any 1984, Merkatz et al. van observar una correlació entre nivells baixos d'AFP i T21. Bogart et al. (1987), descriuen l'augment de la Gonadotropina Coriònica Humana (HCG) en els fetus afectes de T21. Ambdós paràmetres eren independents de l'edat materna i per tant es va pensar en l'utilització conjunta de totes tres variables per millorar el cribratge prenatal de T21.

A diferència del cribratge prenatal de la T21, que es va basar en criteris epidemiològics i bioquímics, el diagnòstic prenatal de les anomalies morfològiques es basa en les imatges obtingudes per ecografia. Els primers treballs d'utilització de l'ecografia durant la gestació van ser publicats el 1958 per Donald et al. i es referien a la mesura del diàmetre biparietal fetal. Posteriorment, el primer diagnòstic prenatal d'una malformació congènita, un fetus acrani, el va publicar Campbell l'any 1972. Des de llavors, les millores en la resolució ecogràfica amb les sondes de més alta resolució, l'incorporació de software de processament d'imatges més sofisticats i l'aparició de noves tecnologies com el Doppler color, han permès millorar l'efectivitat de l'ecografia en el diagnòstic prenatal de les anomalies morfològiques fetals.

La sensibilitat de l'ecografia en el segon trimestre en el diagnòstic de les anomalies morfològiques fetals presenta una gran variabilitat, que compren des d'un 15 % (Skupski et al. 1996) al 85 % (Luck, 1992). Això es degut a diverses variables que no estan ben estandarditzades:

- característiques epidemiològiques de les mostres estudiades (hospitals de referència vs. atenció primària)
 - experiència i motivació dels ecografistes
 - definició dels criteris d'inclusió i exclusió de les anomalies morfològiques variables i poc definits
- període gestacional que es considera per a la detecció prenatal (en el segon trimestre o al llarg de tota la gestació)
- qualitat i temps de seguiment pediàtric (o dels informes anatomopatològics en el cas d'ILE o avortament).

1.4 Programa de diagnòstic prenatal de defectes congènits de Catalunya (Pla de Salut 1996-1998)

El Servei Català de Salut va establir en el seu Pla de Salut 1996-1998, que dins l'àmbit de Catalunya i abans de l'any 2000, s'havia d'oferir el Diagnòstic Prenatal de defectes congènits al 90 % de les embarassades, seguint les directrius del Programa del diagnòstic prenatal d'anomalies congènites a Catalunya (Departament de Sanitat i Seguretat Social). Aquest programa, es basa en:

- el cribratge bioquímic de segon trimestre (que anomenarem cribratge bioquímic), que consisteix en la determinació de l'AFP i de la β -HCG en sèrum matern i el càlcul dels riscos de T21, conjuntament amb l'edat materna, i de DTN obert
- els procediments invasius (amniocentesi o biòpsia corial) en edats maternes a partir dels 38 anys, risc elevat de T21 o DTN i antecedents personals o familiars d'anomalia cromosòmica, tot i sospesar la seva morbiditat
- l'estudi ecogràfic especialment en l'estudi morfològic fetal de les 20 setmanes (que anomenarem eco de les 20 setmanes).

L'aplicació d'aquest Programa de Diagnòstic prenatal de defectes congènits de Catalunya, permet oferir a les parelles que tinguin un fill diagnosticat d'un defecte congènit la possibilitat que el part es produeixi en un Hospital del nivell adequat a les necessitats del nadó per disminuir-ne la morbimortalitat perinatal i infantil, o la possibilitat d'interrompre legalment l'embaràs.

Finalment cal assenyalar que la prestació de diagnòstic prenatal es recull en el Reial Decret 63/1995 de 20 de gener, sobre ordenació de les prestacions sanitàries del Sistema Nacional de Salut, com a prestació sanitària de l'àmbit de l'atenció especialitzada.

1.5 Protocol de diagnòstic prenatal a la Xarxa Sanitària de l'Hospital de Sant Pau i Santa Tecla (1998-2000)

Un dels punts rellevants d'aquest estudi és que la població estudiada correspon a una població general de gestants, ja que la nostra Unitat de Diagnòstic Prenatal (UDP) atén les Àrees Bàsiques de Salut (ABS) assignades a la Xarxa Sanitària i Social de Sant Pau i Santa Tecla en el marc del Programa d'Atenció a la Dona. En tractar-se d'atenció primària de la salut, aquest estudi s'ha realitzat en el nivell assistencial que suposa el primer contacte de l'individu amb el Sistema Nacional de Salut.

L'Hospital de Sant Pau i Santa Tecla (HSPST) des de la seva incorporació a la Xarxa d'Hospitals d'Utilització Pública (XHUP) l'any 1994, s'ha configurat com un centre que ofereix una atenció integral a l'embarassada i al nounat de la població de les nostres ABS que inclou els següents serveis:

- control de la gestació de baix risc per les llevadores
- oferiment de les proves de diagnòstic prenatal pels obstetres
- assistència al part a l'hospital pel mateix equip d'obstetres
- atenció al nounat per l'equip de pediatria de l'hospital
- control pediàtric fins al 14 anys (programa "nen sà") per part dels pediatres.

El Servei de Ginecologia i Obstetrícia de l'HSPST de Tarragona va iniciar l'oferiment sistemàtic del cribratge bioquímic a totes les gestants de menys de 38 anys al moment del part a finals de l'any 1996. La pràctica d'un procediment invasiu s'oferia a les gestants a partir de 38 anys o quan hi havia alguna altra indicació per a la determinació del cariotip. Aquesta prova invasiva era realitzada per un obstetra del nostre Servei amb formació preferent en diagnòstic prenatal.

Per últim, s'ha promogut la formació i la subespecialització de dos dels seus obstetres en el camp del diagnòstic prenatal ecogràfic per tal de poder assumir la realització de l'ecografia morfològica fetal de les 20 setmanes dins del Programa d'Atenció a la Dona de les ABS a les que dona cobertura.

Un punt decisiu de l'estudi és disposar d'un seguiment pediàtric que supera el període neonatal, ja que des del Servei de Pediatria de l'hospital s'ha organitzat i ofert el control de tots els nadons dins el programa del Servei Català de Salut "nen sà". Aquesta visió integrada de l'assistència a l'embaràs i el control pediàtric, és el que ha

possibilitat una valoració més fiable de l'efectivitat del Programa de Diagnòstic Prenatal de defectes congènits de Catalunya aplicat a la nostra àrea, ja que només amb el seguiment exhaustiu dels fetus sans durant els mesos posteriors al naixement es pot avaluar de manera acurada l'efectivitat sense sobrevaloracions degudes a un seguiment incomplet de les gestacions o a un període extremadament curt de valoració pediàtrica.

L'organització de la nostra Xarxa Sanitària, es basa en què el flux de gestants que ens consulta no estigui preseleccionat en funció del seu nivell de risc de defecte congènit (ja sigui per antecedents, edat materna avançada...) sinó que ens arribi directament des de la consulta de la llevadora d'Assistència Primària. La població estudiada correspon a les ABS que ens han estat assignades i no presenta el biaix més comú en aquest tipus d'estudis que valoren l'efectivitat de l'ecografia, com és el fet d'estar realitzats en uns centres amb gran experiència en ecografia prenatal i en una població referida d'altres centres per presentar un alt risc de patologia.

Aquest estudi, intenta aportar dades en aquest buit denunciat per l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques adscrita al Servei Català de Salut en el seu informe (Aymerich et al., 2000) on textualment cita la contradicció de què "la precisió diagnòstica de la detecció d'anomalies morfològiques congènites en població "general" de gestants només ha estat analitzada en centres d'obstetrícia especialitzats".

L'estudi, per tant, pretén donar un pas endavant dins la medicina de l'evidència en aportar dades de l'efectivitat del Programa de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites de Catalunya implementat en l'àmbit de l'assistència primària (entesa com aquell en que s'estableix el primer contacte entre l'usuari i el Sistema Nacional de Salut) d'una població general de gestants no seleccionada en funció del risc per a defectes congènits (és a dir, amb una distribució no esbiaixada quant a defectes congènits).

Finalment hem de mencionar, que des de 1996 i progressivament s'ha anat connectant informàticament la Història Clínica de l'HSPST amb la Història Clínica de les ABS. Aquest fet, ha facilitat la comunicació de la informació entre els serveis i concretament tenir accés al seguiment pediàtric dels nens fins a l'any de vida.

2 JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESI DE TREBALL

A causa de la gran discordança de sensibilitats reportada en la literatura en relació al diagnòstic prenatal de les anomalies estructural fetals i a la manca d'estudis realitzats en la població general de gestants en l'àmbit de l'atenció primària, hem volgut valorar l'efectivitat de l'ecografia de les 20 setmanes, amb uns criteris d'inclusió i exclusió ben definits i amb un seguiment pediàtric exhaustiu fins a l'any de vida dels individus explorats. Així mateix, hem volgut explorar l'efectivitat del cribratge de segon trimestre de la T21 i dels DTN.

La metaanàlisi de Bricker (2000), obté una sensibilitat de l'ecografia abans de les 24 setmanes del 41,3 %. Aquesta metaanàlisi inclou l'estudi RADIUS (Crane et al.,1994), molt criticat metodològicament per l'heterogenicitat en la formació dels ecografistes. Si excloem aquest estudi, tal com es va fer en la metaanàlisi de Gonçalves (1993), resulta una sensibilitat del 52,9 % que és la que hem considerat adequada per a plantejar la hipòtesi d'aquest projecte.

Pel que fa a la detecció de T21, l'estudi inicial que va descriure el cribratge bioquímic de segon trimestre li atribuïa una sensibilitat dels 60% per a un 5% de falsos positius (Wald et al., 1988).

La hipòtesi de treball que hem plantejat es la següent:

El cribratge bioquímic de segon trimestre conjuntament amb l'ecografia de les 20 setmanes permeten el diagnòstic prenatal de més del 60 % de les T21 i més del 50 % de les anomalies morfològiques majors detectables.

OBJECTIUS GENERALS

1. Valorar la cobertura del cribratge bioquímic de segon trimestre i de l'ecografia de les 20 setmanes realitzats en l'àmbit de la sanitat pública en la població de l'àrea geogràfica assignada al nostre centre.
2. Valorar el seguiment pediàtric neonatal i a l'any de vida de la població estudiada.

3. Valorar l'efectivitat del cribratge bioquímic de segon trimestre en el diagnòstic prenatal de la T21 i de les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica.
4. Valorar l'efectivitat del cribratge bioquímic de segon trimestre en el diagnòstic prenatal dels DTN oberts.
5. Valorar l'efectivitat de l'ecografia en el diagnòstic prenatal de les anomalies morfològiques majors detectables per ecografia (segons classificació EUROCAT, veure apartat 3.9.2.1).
6. Valorar l'efectivitat de l'ecografia en el diagnòstic prenatal de les anomalies morfològiques severes tributàries d'una prevenció secundària (segons classificació RCOG, veure apartat 3.9.2.2).
7. Valorar l'augment de la sensibilitat conjunta del cribratge bioquímic i ecogràfic de segon trimestre en el diagnòstic d'anomalies cromosòmiques i morfològiques.
8. Valorar quins factors materns i fetals poden dificultar la visualització fetal correcta en l'ecografia de les 20 setmanes.
9. Descriure per quins sistemes anatòmics l'ecografia aconsegueix una major sensibilitat i en quins presenta una sensibilitat menor.
10. Valorar l'efectivitat de l'exploració pediàtrica neonatal respecte a l'exploració pediàtrica a l'any.
11. Valorar la prevalença de la T21, DTN i anomalies morfològiques majors en la nostra població.

3 MATERIAL I MÈTODES

3.1 Disseny de l'estudi

Es tracta d'un estudi de cohorts, prospectiu i longitudinal que analitza la presència o l'absència d'una anomalia cromosòmica i/o morfològica fetal després de practicar-se almenys una de les proves de diagnòstic prenatal implementades en el Pla de Salut del Servei Català de Salut 1998-2000:

- el cribratge bioquímic de segon trimestre (doble test) i/o
- l'ecografia morfològica fetal de les 20 setmanes.

Aquestes dues cohorts queden definides com:

- cohort d'individus amb una anomalia cromosòmica i/o morfològica fetal
- cohort d'individus sense una anomalia cromosòmica ni morfològica fetal

i son les que es segueixen prospectiva i longitudinalment fins al moment en que es confirmen o descarten definitivament les anomalies cromosòmiques i/o morfològiques a l'any de vida del nadó.

3.2 Moments d'intervenció durant la gestació

Seguint la instrucció 01/98 del Servei Català de Salut referent a la implantació del diagnòstic prenatal d'anomalies congènites a Catalunya, es va oferir el "doble test" bioquímic a totes les gestants de menys de 38 anys a la data probable de part (DPP) que no presentaven cap factor de risc d'anomalia cromosòmica i que van consultar abans de les 17 setmanes.

En el moment de la seva primera visita d'embaràs, normalment entre les 7-10 setmanes, les gestants eren classificades com d'alt o baix risc d'anomalia cromosòmica segons la seva edat i els seus antecedents personals. Així a les gestants de 38 o més anys se'ls hi explicava que tenen un risc alt d'aneuploïdia (al voltant de l'1 %) i se'ls hi ofería la possibilitat de realitzar una biòpsia corial o una amniocentesi per aquest motiu. En aquest projecte, no s'han valorat els resultats d'aquesta indicació primària d'oferiment de prova invasiva per l'impossibilitat de saber amb certesa el nombre total de gestants d'alt risc, ja que moltes consultaven directament a un centre de tercer nivell abans d'arribar a la nostra consulta i això podria donar un biaix en infraestimar els casos patològics.

Entre les setmanes 14 i 17 de gestació es realitzava el cribratge bioquímic, idòniament a la setmana 15. En funció del resultat d'aquests cribratges els fetus es classificaven en fetus de baix o d'alt risc de T21 i/o de DTN.

En un tercer moment es practicava l'ecografia morfològica fetal de les 20 setmanes, que en realitat es considera correcte realitzar-la entre la setmana 18 i 22 de gestació.

El període de cribratge del segon trimestre (bioquímic i ecogràfic), doncs, s'estén al llarg d'un mes i mig, 5 mesos abans de la data probable de part. Així el cribratge bioquímic es realitza a les 15 setmanes i 5 setmanes més tard l'ecografia, i el part no es produirà habitualment fins a 20 setmanes més tard, és a dir, les 40 setmanes des de la darrera regla.

3.3 Període de estudi

S'han inclòs en l'estudi tots els fetus als quals es va practicar una de les dues proves (o les dues) de diagnòstic prenatal no invasiu implementades en el Pla de Salut del SCS durant un període de 3 anys, en els anys 1997-2000. El període de 3 anys s'ha determinat de manera escalada per a cada una de les proves segons el seu "timing" específic:

- 14 a 17 setmanes per al cribratge bioquímic
- 18 a 21 setmanes per a l'ecografia de les 20 setmanes.

Aquesta diferent temporalitat ha comportat que hàgim inclòs en l'estudi totes les gestants ateses per la nostra UDP a les que se'ls hi ha practicat el cribratge bioquímic entre el 17 de novembre de 1997 i el 16 de novembre de 2000 i/o l'ecografia morfològica fetal de les 20 setmanes entre l'1 de gener de 1998 i el 31 de desembre de 2000 (veure figura 1).

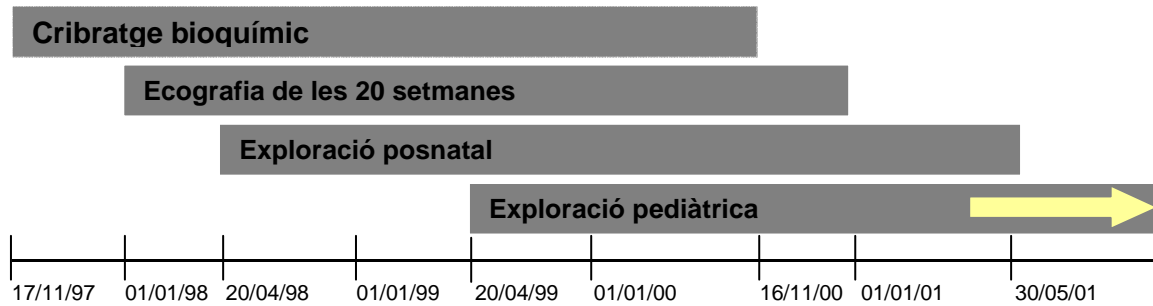
Un cop realitzades una i/o les dues proves prenatales, els individus quedaven assignats a la cohort d'individu afecte o a la d'individu no afecte d'una anomalia cromosòmica i/o morfològica .

Les dues cohorts s'han seguit longitudinalment fins que ha estat possible l'exploració de cada individu en el moment de finalitzar la gestació (exploració postnatal) , i en el cas dels fetus vius, fins a l'any de vida com a mínim.

Les exploracions neonatals es van realitzar entre el 20 d'abril de 1998 (moment de finalització de la primera gestació a la que se li havia practicat una de les dues proves) i el 30 de maig del 2001(naixement de l'últim individu al que se li havia practicat una de les dues proves).

El període de seguiment pediàtric a l'any, es va iniciar entre l'any de vida del primer nadó (20 abril 1999) i es va estendre en alguns casos fins a juliol del 2007, ja que alguns individus, es van incorporar tardanament al sistema sanitari públic de controls pediàtrics o bé feien un seguiment irregular del programa "nen sà" del SCS.

Figura 1. Cronologia de les diferents exploracions prenatales i postnatales a la població estudiada.



3.4 Població d'estudi

La població estudiada està formada per tots els fetus de les gestacions en les quals s'ha practicat el cribratge bioquímic i/o l'ecografia de les 20 setmanes en el nostre centre pertanyents a les 5 ABS assignades a l'HSPST i durant el període d'estudi ja definit en el marc del Programa d'Atenció a la Dona. El que determina l'assignació d'una gestant a una d'aquestes ABS és el fet d'estar empadronada en un dels 21 municipis corresponents a les 5 ABS i que s'esmenten més avall.

No són l'objecte de l'actual estudi els fetus que no arriben a realitzar-se el cribratge bioquímic ni l'ecografia de 20 setmanes, ja sigui per un avortament espontani abans de la realització del cribratge de segon trimestre, o per una interrupció voluntària de l'embaràs consecutiva al diagnòstic d'alguna malformació severa en el curs de l'ecografia de primer trimestre o de les proves invasives realitzades al primer trimestre, sobretot en gestants d'alt risc per edat materna avançada o antecedents personals d'anomalia cromosòmica. Lògicament, tampoc no s'han inclòs en l'estudi, cap dels fetus de gestants no empadronades a l'àrea d'estudi (fills de treballadors de l'hospital, les gestants de la ciutat de Tarragona, ...) ja que aquestes gestacions no compleixen els criteris d'inclusió i trencarien el caràcter poblacional de l'estudi .

Els nadons nascuts de les gestacions estudiades han tingut un seguiment pediàtric des del moment del seu naixement fins a la revisió que se'ls hi ha fet com a mínim a l'any de vida en el marc del programa Nen Sà del Servei Català de Salut. S'han acceptat les exploracions realitzades en edats posteriors si s'han valorat els ítems del programa "nen sà".

3.4.1 Àmbit geogràfic

Ja hem esmentat que les gestants del nostre estudi corresponen a 5 ABS pertanyents a les comarques del Tarragonès i del Baix Penedès de la província de Tarragona. A la figura 2 veiem un mapa amb la seva localització dins la província de Tarragona i a continuació s'enumeren els 21 municipis que integren les 5 ABS assignades a l'HSPST:

Figura 2. Mapa de l'àrea d'influència de l'Hospital de Sant Pau i Santa Tecla



- ABS El Vendrell
 - El Vendrell
 - Albinyana
 - Bellver
 - La Bisbal del Penedès
 - Santa Oliva
- ABS Calafell
 - Calafell
- ABS L'Arboç (Baix Penedès interior)
 - L'Arboç
 - Banyeres del Penedès
 - Llorenç del Penedès
 - Sant Jaume dels Domenys
- ABS Torredembarra
 - Torredembarra
 - Altafulla
 - Bonastre

- Creixell
- El Catllar
- La Nou de Gaià
- La Pobla de Montornès
- Riera de Gaià
- Roda de Barà
- Salomó
- ABS Vila-seca
 - Vila-seca

3.4.2 Dades demogràfiques

3.4.2.1 Població general empadronada

Aquestes dades són subministrades per cada un dels ajuntaments enumerats i que tenen assignada la cobertura sanitària en una de les ABS incloses en l'estudi. El padró es revisa anualment i les dades, que corresponen a l'1 de gener de cada any, estan recollides a les publicacions de l'IDESCAT.

3.4.2.2 Població pediàtrica menor de 3 anys empadronada

El període d'estudi compren 3 anys complerts, i per tant ens serà d'utilitat saber el nombre de nadons que han nascut en aquest 3 anys a la nostra àrea d'influència i així poder calcular el percentatge de nadons controlats a la nostra Unitat.

Amb aquesta finalitat hem recollit el nombre d'habitants de menys de 3 anys registrat en els diferents padrons amb data 30 de maig del 2001. Les dades han estat facilitades per cada un dels ajuntaments esmentats i es poden comprovar a l'anuari de l'IDESCAT.

Degut als fluxos poblacionals que es donen en tota població, s'ha d'assumir que no tots els nadons registrats al padró han estat controlats durant la gestació i/o en el moment del part a la nostra àrea d'estudi.

3.4.3 Descripció de la població de les gestants estudiades

És convenient, quan tractem de valorar l'efectivitat d'una prova diagnòstica aplicada a una població, conèixer les característiques demogràfiques i obstètriques de la mateixa i comprovar que realment la població que estudiem és representativa de les gestants de l'àrea d'estudi i de l'entorn més ampli en que es troba (província de Tarragona i Catalunya). Per trobar aquestes dades hem recorregut a l'informació que ens dona l'IDESCAT i el Registre de Defectes Congènits de la Ciutat de Barcelona (REDCB) i hem comparat les dades demogràfiques i de salut materno-infantil de la població del nostre estudi amb les de Catalunya.

3.4.3.1 Definicions utilitzades per a l'obtenció dels indicadors

D'entre els indicadors demogràfics que es recullen a la publicació "Indicadors de salut materno-infantil a Catalunya" tant en el període 1997-1999 com en el 2000-2002 editades per la Direcció General de Salut Pública (DGSP), només hem pogut calcular en la nostra població de gestants la taxa de mortalitat infantil i la taxa de mortalitat perinatal.

Els altres indicadors demogràfics recollits en la publicació (taxa de natalitat, la taxa de fecunditat, l'indicador conjuntural de fecunditat i la taxa d'embarassos), són indicadors que valoren aspectes d'una població general i no d'una població de gestants.

3.4.3.1.1 Taxa de mortalitat infantil

La taxa de mortalitat infantil es defineix com:

$$\frac{\text{Nombre de morts de menys d'un any d'edat}}{\text{Nombre de nascuts vius}} \times 1.000$$

A l'Estat Espanyol el criteri de nascut viu, establert per l'article 30 del Codi Civil, s'aplicaria als fetus que tenen figura humana i que sobreviuen més de 24 hores. Des de 1975, aquest concepte ja no s'utilitza en les estadístiques espanyoles, de manera que a partir d'aquesta data es considera nascut viu aquell fetus que biològicament neix amb vida, independentment del temps que sobrevisqui.

3.4.3.1.2 *Taxa de mortalitat perinatal*

La taxa de mortalitat perinatal es defineix com:

$$\frac{\text{Nombre de morts de menys de 7 dies de vida} + \text{Nombre de nascuts morts de més de 180 dies de gestació}}{\text{Nombre de nascuts vius i morts}} \times 1.000$$

Es considera mort fetal tardana la defunció ocorreguda abans de l'extracció completa del cos de la mare d'un producte de la concepció que es consideri viable. Els criteris de viabilitat poden estar subjectes a discussió i, sens dubte, depenen en gran mesura de la disponibilitat i la política assistencial de cada territori. A efectes organitzatius, l'Organització Mundial de la Salut aplica dos criteris per establir aquesta viabilitat i fer comparables les estadístiques a nivell mundial: criteri de notificació nacional a partir de 500 g de pes (o 22 setmanes de gestació) i criteri de notificació internacional a partir de 1.000 g de pes (o 28 setmanes de gestació).

A l'estat Espanyol el criteri legal obliga a declarar al Registre Civil les morts fetals com a criatures abortives. Estableix en 180 dies (28 setmanes) aquest límit (article 45 de la Llei del Registre Civil, de 8 de juny de 1957). Per aquest motiu, a efectes estadístics, l'Institut Nacional d'Estadística considera, com a mort fetal tardana, el fetus mort amb més de 180 dies de gestació. Així doncs, totes les estadístiques derivades de les dades del moviment natural de la població de l'Estat Espanyol empen aquesta definició.

La mortalitat d'aquest període és un indicador de salut poblacional i un bon indicador de l'atenció sanitària que rep una dona durant l'embaràs i el part. També ens indica el nivell d'atenció sanitària del nounat; és, per tant, l'indicador que millor tradueix els riscos abans, durant i després del part.

En la nostra població, hem calculat les taxes de mortalitat perinatal i infantil corresponents als 4 anys naturals (1998-2001) que inclouen el període de 3 anys en què han nascut nadons estudiats (del 20 maig 1998 fins al 19 maig 2001).

Seguidament, hem consultat aquestes mateixes taxes en el mateix període de temps a Catalunya i hem aplicat el test de la chi quadrat per veure si la taxa de mortalitat

perinatal i infantil observades a la nostra població és diferent a l'esperada en base a les taxes de Catalunya.

3.4.4 Dades obstètriques (anàlisi descriptiva dels naixements)

Hem calculat les dades descriptives dels naixements a la nostra població referents a les variables: sexe, pes, tipus de part i edat materna.

Seguidament hem consultat les dades d'aquestes mateixes variables en el mateix període de temps a la província de Tarragona i a Catalunya i hem aplicat el test de la chi quadrat per veure si hi ha diferències significatives. Hem tingut interès en comparar les nostres dades amb les de la província de Tarragona donat el gran pes que l'àrea metropolitana de Barcelona (amb les característiques demogràfiques pròpies d'una gran ciutat) pot presentar en la totalitat dels indicadors demogràfics i sanitaris de Catalunya.

Les variables que hem recollit en l'estudi han estat les següents:

3.4.4.1 Sexe dels nadons

Es recull la distribució de la variable sexe dels nadons dels 3 anys complerts d'estudi. S'han classificat en dues categories:

- nen- nounat de sexe masculí
- nena- nounat de sexe femení

3.4.4.2 Pes dels nadons

Segons el pes en el moment del naixement hem classificat els nadons en 3 categories:

- baix pes- nounat amb un pes inferior a 2500 g
- normopès- nounat amb un pes entre 2500 g i 4000 g
- sobrepès- nounat amb un pes superior a 4000 g

3.4.4.3 Tipus de part

El tipus de part l'hem classificat en 4 categories:

- part no complicat: part per via vaginal assistit manualment (eutòcic) o amb instrument per abreujar l'expulsiu (ventosa o espàtules)
- cesària: extracció del nounat per via abdominal

- fòrceps: part vaginal amb utilització del fòrceps
- part de natges: part vaginal amb fetus de natges assistit manualment

Les dades que es recullen a l'IDESCAT contempnen 5 tipus de part: espontani, cesària, ventosa, fòrceps i natges. Al nostre Hospital no s'utilitza la ventosa i, durant part del període d'estudi, per un problema d'unificació de les codificacions, alguns parts assistits amb espàtules per abreujar l'expulsiu es codificaven com a parts eutòcics (s'emprava el terme eutòcic en lloc d'espontani) mentre que els altres eren codificats com a instrumentals. Per homogeneïtzar la variable tipus de part, hem simplificat la distribució de la variable tipus de part per tal de poder comparar les nostres dades amb les dades de l'IDESCAT referents a Tarragona i Catalunya i hem considerat parts no complicats els assistits manualment juntament amb les espàtules al nostre hospital i els assistits manualment juntament amb la ventosa en l'àmbit de Tarragona i Catalunya. Així doncs, definim com a part no complicat el part vaginal que només requereix ajut manual i/o l'utilització d'un instrument per abreujar l'expulsiu .

3.4.4.4 Edat de la mare en el moment del part

Hem recollit la distribució de l'edat materna en el moment del part i hem calculat la mitjana, la desviació típica, la mediana i la moda.

Hem calculat la proporció de mares a partir dels 35 i també dels 38 anys. El nombre de mares d'edat materna avançada, és una dada important en relació a l'augment de la freqüència esperada de trisomies autosòmiques. És una dada que, en els estudis de diagnòstic prenatal, ens defineix el risc de la població que estem estudiant. El motiu per a recollir el nombre de mares de 35 o més anys ha estat el poder comparar la nostra població respecte a les estadístiques que hem trobat del nostre entorn poblacional (test de la chi quadrat). Per altra part, la proporció de mares de 38 o més anys ens permet conèixer el percentatge de gestants a qui oferim un procediment invasiu per edat materna avançada.

3.5 Cribratge bioquímic de segon trimestre

Seguint la instrucció 01/98 del Servei Català de Salut referent a la implantació del diagnòstic prenatal d'anomalies congènites a Catalunya, el cribratge bioquímic s'utilitza per al diagnòstic de dos defectes congènits que produeixen un grau d'incapacitació remarcable en els afectes: la T21 o síndrome de Down i els DTN oberts.

Seguint l'esmentada instrucció, el programa de càlcul de risc no ens calcula el risc de trisomia 18 en funció del valor de la β -HCG i l'edat materna. De tota manera, quant el valor de la β -HCG ha estat inferior a 0,2 MoM s'ha ofert una prova invasiva per alt risc de trisomia 18 (independentment de l'edat de la gestant).

3.5.1 Aplicació del protocol de cribratge bioquímic a la població estudiada

La llevadora és la primera professional sanitària que contacta amb l'embarassada. En aquesta primera visita realitza una anamnesi on s'identifica la presència de factors de risc de defectes congènits. També realitza una tasca educativa informant del Programa de detecció de defectes congènits de Catalunya. Finalment demana la primera ecografia de l'embaràs i en cas necessari deriva a la gestant a la consulta de diagnòstic prenatal.

L'ecografia de primer trimestre es realitza entre la setmana 10 i 12 d'amenorrea i en qualsevol cas abans de la setmana 17 per tal de determinar l'edat gestacional, el nombre de fetus i la seva viabilitat. La determinació de l'edat gestacional mitjançant ecografia és indispensable per a la realització del cribratge bioquímic. El mateix obstetra que realitza aquesta ecografia, completa la informació de les actuacions que es portaran a terme durant la gestació en relació a la detecció prenatal de defectes congènits. La gestant surt de la consulta d'ecografia amb la petició del cribratge bioquímic on s'indica el dia d'extracció i les setmanes de gestació ecogràfiques en aquell moment. També en aquesta primera ecografia l'obstetra programa la realització de l'ecografia de les 20 setmanes en el període entre les 19 setmanes + 0 dies fins a les 20 setmanes + 6 dies, que suposa un interval de 15 dies molt convenient per tal d'optimitzar les agendes de citacions.

El doble test (AFP+ β -hCG) s'ofereix a totes les gestants amb gestació única, de menys de 38 anys a la DPP que no presenten cap factor de risc d'anomalia

cromosòmica i/o defecte del tub neural i que han arribat a la consulta abans de les 17 setmanes.

Els factors de risc d'anomalia cromosòmica recollits en l'instrucció 01/98 del SCS són els següents:

- fill previ amb anomalia cromosòmica documentada
- pare o mare portadors d'una anomalia cromosòmica equilibrada
- història familiar de malaltia amb patró d'herència autosòmica
- història familiar de malaltia amb patró d'herència lligada al cromosoma X
- història familiar de malformació congènita
- fill previ amb defectes del tub neural
- exposició a agents teratògens dels progenitors (tabac, alcohol, medicaments, microorganismes)
- història anterior d'avortaments espontanis repetitius i/o mortinats
- infertilitat prèvia de causa no identificada
- malaltia crònica materna i
- el grau de consanguinitat dels pares.

D'entre tots aquests factors de risc, els que a la pràctica han suposat la indicació d'un cariotip primàriament abans de les 15 setmanes i per tant la no realització del cribratge bioquímic, han estat exclusivament els 2 primers. En els altres supòsits s'ha explicat a la parella l'augment del risc en cada situació individualment, però recomanant el cribratge bioquímic per a precisar millor el risc de T21 i DTN.

L'extracció de sang es realitza el dia indicat a partir de l'ecografia del primer trimestre, entre la setmana 14 i 17 (s'intenta ajustar a les 15 setmanes) amb la determinació dels valors en sang materna de AFP i la β -HCG. El càlcul informàtic del nivell de risc de T21 i DTN obert es realitza introduint les següents dades: edat gestacional establerta per ecografia, edat materna, presència de diabetis insulíndependent, existència de gestació simple i els valors d'AFP i de β -HCG.

3.5.2 Dades descriptives del cribratge bioquímic

Hem recollit diferents dades de la població que s'ha practicat el cribratge bioquímic.

3.5.2.1 Edat gestacional en el moment de l'extracció

Com ja s'ha indicat, aquesta variable és controlable per l'obstetra que realitza la primera ecografia i vé condicionada per la petició que ens va fer el laboratori del nostre Hospital per tal d'optimitzar els resultats de la prova amb d'utilització de taules de normalitat pròpies.

3.5.2.2 Edat materna en el moment de l'extracció

Aquesta dada està condicionada per l'oferiment d'una prova invasiva a les gestants de més de 37 anys.

3.5.2.3 Pes matern en el moment de l'extracció

No ens ha estat possible recollir l'índex de massa corporal de les gestants, que sens dubte ens hagués reflectit amb més fidelitat les característiques ponderals de la nostra població. Tenint en compte només el pes, hem agrupat les gestants en 4 categories:

- Baix pes- per sota dels 50 Kg
- Pes normal- entre 51 i 70 Kg
- Excés de pes- entre 71 i 90 Kg
- Obesitat- per damunt dels 91 Kg

3.5.2.4 Múltiples de la Mediana (MoM) de l'AFP

Hem calculat la mitjana i la mediana de les MoM AFP de la nostra població.

3.5.2.5 Múltiples de la Mediana (MoM) β -HCG

Hem calculat la mitjana i la mediana de les MoM β -HCG de la nostra població.

3.5.3 Cribratge bioquímic dels defectes del tub neural

Les extraccions s'han realitzat a cada un dels 5 ABS inclosos a l'estudi i s'ha fet el trasllat de la mostra el mateix matí al laboratori central de la Xarxa (ubicat a l'HSPST). Per a la determinació d'AFP s'ha utilitzat el test COBAS CORE AFP EIA® de Roche Diagnostics que és un enzimoimmunoassaig de dues etapes en fase sòlida basat en la tècnica sandwich, després d'haver establert els valors de normalitat i les medianes per

a cada setmana entre les 14 i 17 (període recomanat a la instrucció 01/98 del Servei Català de Salut). El resultat s'expressa d'aquesta manera en múltiples de la mediana (MoM). En el cribratge dels DTN no es pretén detectar els DTN tancats, que queden exclosos de l'avaluació del cribratge bioquímic perquè no presenten una elevació de l'AFP i tenen un pronòstic funcional pediàtric molt favorable .

3.5.3.1 Classificació de la població en funció del valor de l'AFP

3.5.3.1.1 Risc baix DTN (<2,0 MoM AFP)

Aquestes gestants han estat informades del seu baix risc de tenir un DTN obert i se'ls hi ha indicat la conveniència de practicar a les 20 setmanes l'ecografia morfològica fetal per tal de completar el protocol de cribratge de defectes congènits.

3.5.3.1.2 Risc moderat DTN ($\geq 2,0$ i < 3,0 MoM AFP)

Aquestes gestants han estat informades de la situació de risc moderat per a DTN obert, i se'ls hi ha realitzat una ecografia a les 16-17 setmanes per descartar la presència d'un DTN obert o d'un defecte de paret abdominal anterior.

3.5.3.1.3 Risc alt DTN ($\geq 3,0$ MoM AFP)

Les gestants que han presentat un valor de l'AFP superior a 3,0 vegades la MoM poblacional per edat gestacional han estat informades de la seva situació d'alt risc de DTN obert. A aquestes gestants se'ls hi ha realitzat una ecografia a les 16-17 setmanes per descartar la presència d'un DTN obert o d'un defecte de paret abdominal anterior, així com també se'ls hi ha ofert la pràctica d'una amniocentesi per a determinació de l'AFP i de la Acetilcolinesterasa en líquid amniòtic per tal d'assegurar el diagnòstic quan per ecografia no s'ha detectat cap anomalia fetal que expliqués l'augment de l'AFP en sèrum matern.

És important recordar que els valors absoluts de l'AFP no són útils, si no s'interpreten en funció de l'edat gestacional convertits en MoMs o múltiples de la mediana corresponent a l'edat gestacional.

La valoració de la Sensibilitat (S) o taxa de detecció, la taxa de falsos positius, Valor Predictiu Positiu (VPP) i Valor Predictiu Negatiu (VPN) del cribratge bioquímic en la detecció dels DTN es realitza a l'apartat corresponent a la correlació entre troballes prenatales i exploració neonatal.

Es defineix la Sensibilitat (S), o millor dit, la Taxa de Detecció com la proporció de fetus afectes correctament identificats (amb test positiu). La taxa de falsos positius seria la proporció de fetus no afectes incorrectament identificats com a positius. La taxa de falsos positius que s'utilitza en cribratge no és més que l'inversa de l'especificitat (E). El VPP és la proporció de fetus afectes dintre dels que han tingut un resultat positiu i el VPN la proporció de fetus no afectes dintre dels que han tingut un resultat negatiu. A la taula 2 es mostra el disseny d'una taula de contingència per valorar l'efectivitat d'una prova diagnòstica i com es calcula la S, E, VPP i VPN.

Taula 2. Taula de contingència de 2 x 2

PATRÓ D'OR o PROVA DE REFERÈNCIA

P R O V A D I A G N Ò S T I C A		Casos amb anomalia	Casos sense anomalia	
	Test positiu	VP	FP	VP + FP
	Test negatiu	FN	VN	FN + VN
		VP + FN	FP + VN	

$S = VP/VP+FN$

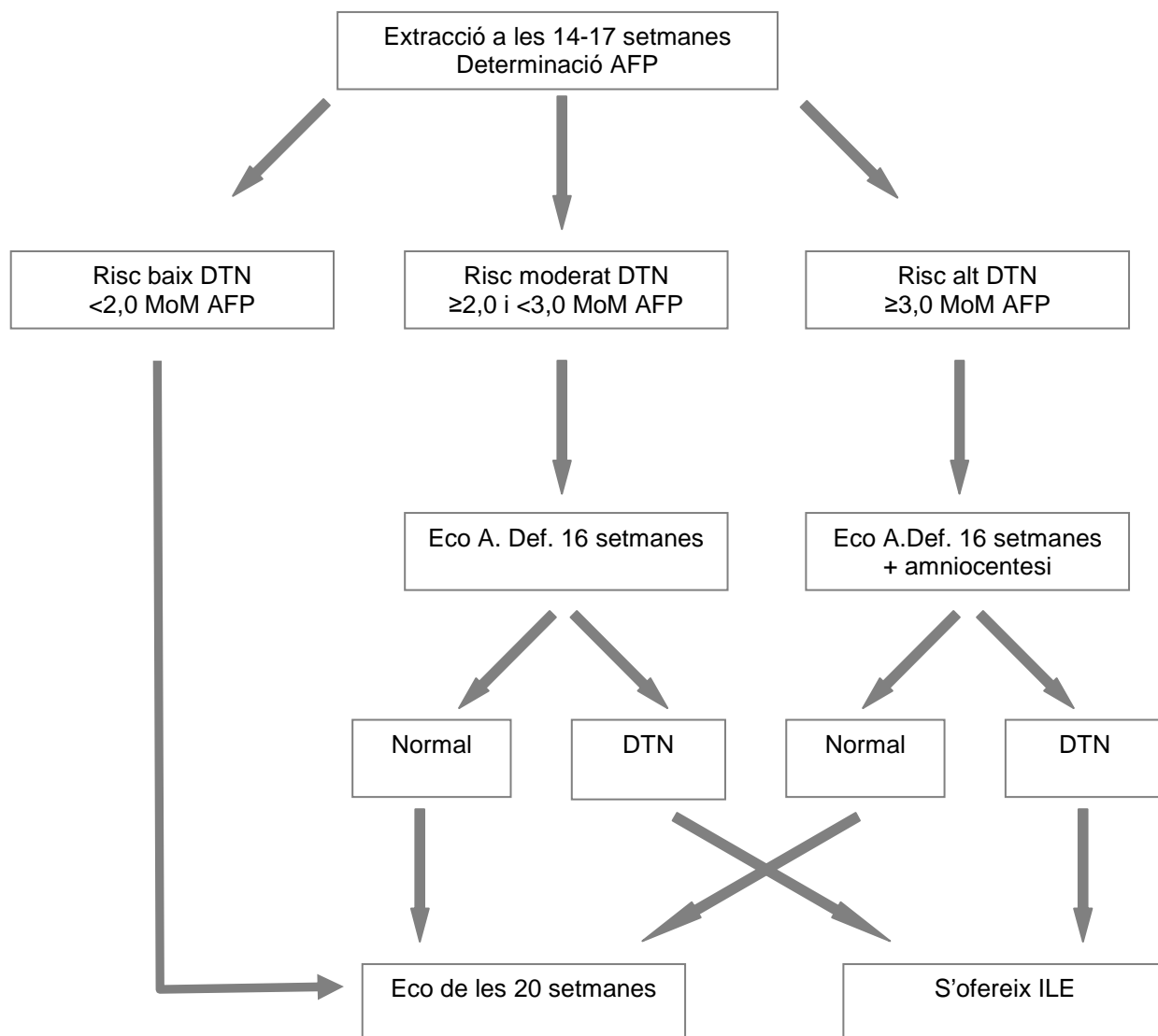
$E = VN/FP+VN$

$VPP = FP/VP+FP$

$VPN = VN/FN+VN$

Al Diagrama 1 veiem l'algoritme diagnòstic a la nostra Unitat del cribratge bioquímic dels DTN:

Diagrama 1. Protocol de cribratge de DTN. Xarxa Sanitària Sant Pau i Santa Tecla.



Eco A. Def- ecografia d'alta definició

3.5.3.2 Resultats perinatals en les gestants amb una AFP elevada sense DTN obert

Tal com està descrit en múltiples publicacions l'AFP elevada sense haver-hi un DTN obert s'ha associat a mals resultants perinatals: retards de creixement intrauterí (RCIU), despreniment prematur de placenta normalment inserida (DPPNI), prematuritat, èxits fetals avantpart....

Recollim el desenllaç de la gestació en aquests casos en:

3.5.3.2.1 Gestants amb $\geq 3,0$ MoM AFP

La descripció d'aquests casos i la seva exploració neonatal ens permetrà donar el valor predictiu positiu que presenta l'elevació de l'AFP $\geq 3,0$ MoM tant per al diagnòstic de DTN obert, com per a mals resultats obstètrics perinatals

3.5.3.2.2 Gestants amb $\geq 2,0$ i $< 3,0$ MoM AFP

La descripció d'aquests casos i la seva exploració neonatal ens permetrà donar el valor predictiu positiu que presenta l'elevació de l'AFP $\geq 2,0$ i $< 3,0$ MoM tant per al diagnòstic de DTN obert, com per a mals resultats obstètrics perinatals.

3.5.4 Cribratge bioquímic de la T21

Les extraccions s'han realitzat a cadascun dels 5 ABS de l'estudi i s'ha fet el trasllat de la mostra el mateix matí al laboratori central de la Xarxa (ubicat a l'HSPST). Per a la determinació de l'AFP i de la fracció beta de la HCG s'ha utilitzat el test COBAS CORE β -HCG EIA® de Roche Diagnostics que és un enzimoinmunoassaig de dues etapes en fase sòlida basat en la tècnica sandwich després d'haver establert els valors de normalitat i les medianes per a cada setmana entre les 14 i 17. El resultat s'ha calculat amb el programa informàtic NT Clinic v1.0 de New Tec© 1994 i el resultat s'ha expressat com un índex de risc a terme en forma de fracció (1/x) i amb truncació quan el valor ha estat inferior a 1/15.000.

3.5.4.1 Classificació segons l'índex de risc de T21

3.5.4.1.1 Població de baix risc de T21

Quant el l'índex de risc és inferior a 1 possibilitat entre 270 ($>1/270$)

3.5.4.1.2 Població d'alt risc de T21

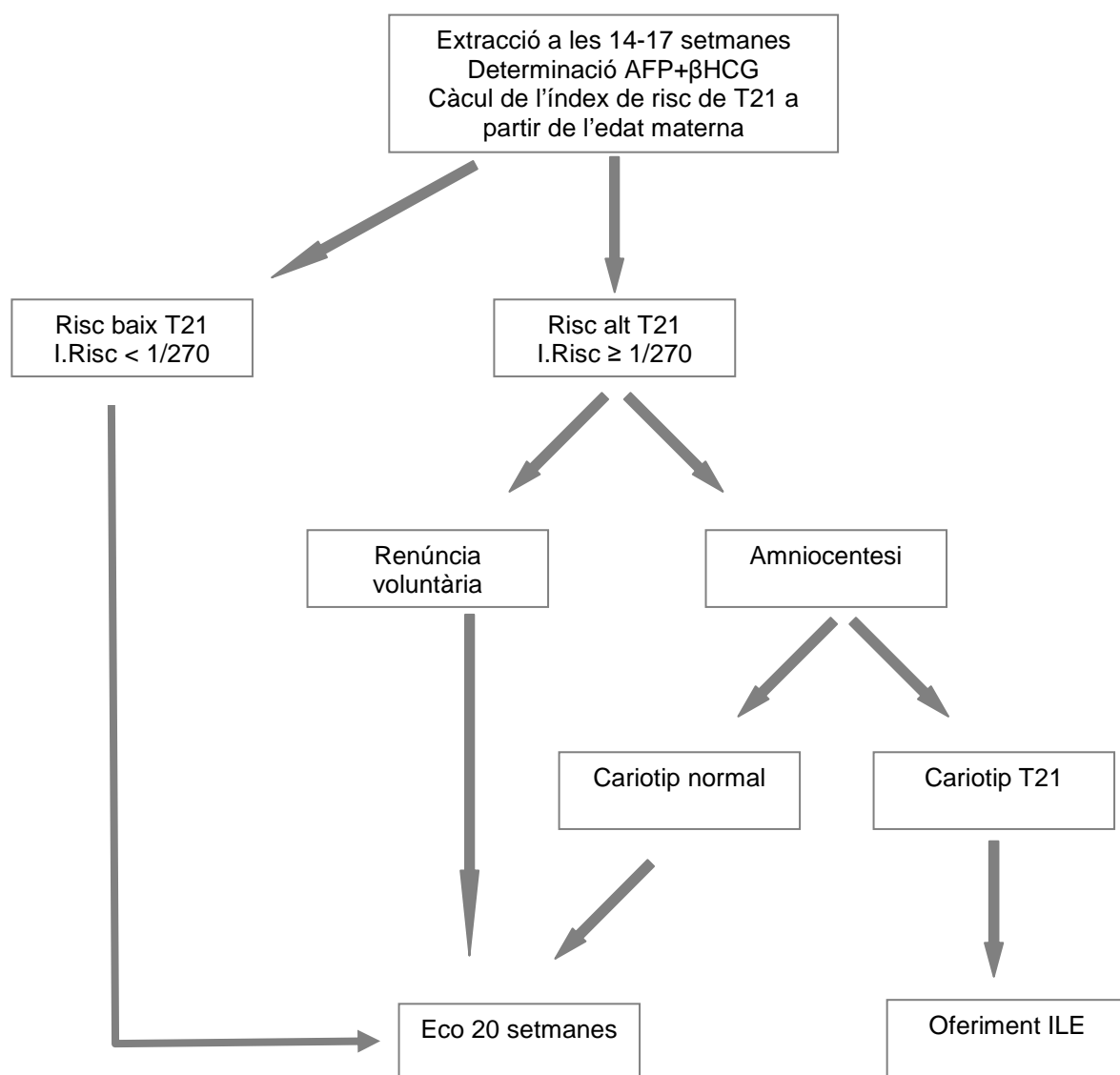
Seguint el protocol del SCS (que hem utilitzat a la nostra Xarxa) es denomina població d'alt risc de T21 quant l'índex de risc és igual o superior a 1 entre 270 ($\geq 1/270$). En aquestes gestants s'ofereix la pràctica d'un procediment invasiu, majoritàriament

l'amniocentesi per l'edat gestacional en que obtenim l'índex de risc. En el líquid amniòtic es realitza un cariotip, que classificarem en:

- T21
- Cariotips anòmals amb rellevància clínica (excepte T21)
- Cariotips normals (incloent alteracions del cariotip sense rellevància clínica).

El protocol que hem seguit en l'interpretació dels resultats ha estat el que es descriu en el Diagrama 2:

Diagrama 2. Protocol de cribratge bioquímic de T21. Xarxa Sanitària Sant Pau i Santa Tecla.



3.6 Cribratge ecogràfic de segon trimestre

El cribratge ecogràfic en el marc del Programa de diagnòstic prenatal de defectes congènits, té una doble finalitat:

- el diagnòstic de malformacions congènites majors amb una repercussió morfològica i/o funcional important, del diagnòstic de les quals se'n pot derivar l'ofertament d'una interrupció legal de l'embaràs o l'assistència prenatal i neonatal en un centre de tercer nivell
- la detecció d'anomalies cromosòmiques, ja per la visualització d'una malformació major o per la presència dels anomenats marcadors ecogràfics indirectes d'anomalia cromosòmica, que acostumen a ser o bé variants de la normalitat o bé malformacions menors sense repercussió en l'individu i que en ambdós casos són més prevalents en el fetus amb anomalia cromosòmica que en els fetus cromosòmicament normals. Al igual que en el cribratge bioquímic, el diagnòstic d'anomalia cromosòmica sempre implicarà la pràctica d'una prova invasiva per a l'obtenció del cariotip fetal.

3.6.1 Aplicació del protocol del cribratge ecogràfic a la població estudiada

3.6.1.1 Operadors

Totes les ecografies han estat realitzades per dos obstetres als quals s'ha facilitat una formació específica en el camp de l'ecografia obstètrica i que tenen una dedicació professional preferent en aquest àmbit. Els 2 ecografistes en el moment d'iniciar l'estudi ja tenien una experiència d'un any amb dedicació preferent en l'ecografia morfològica fetal d'una manera exclusiva dins el Servei de Ginecologia i Obstetrícia.

3.6.1.2 Aparell

S'ha utilitzat un ecògraf de rang mitjà-alt Toshiba Eco-Cee (Toshiba Medical Systems, Japan) amb sonda abdominal multifreqüència de 3-3,7 i 5 Mhz, que ocasionalment i quan ha estat necessari s'ha complementat amb sonda vaginal també multifreqüència de 5-6 i 7 Mhz. L'exploració s'ha realitzat en mode B (bidimensional), així com amb tecnologia Doppler color per valorar el funcionalisme cardíac i per complementar alguns diagnòstics.

3.6.1.3 Temps d'exploració

En l'assignació del temps dedicat a cada ecografia s'han respectat estrictament les directrius de la Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SESEGO) que considera necessaris 20 minuts per a cada fetus (de manera per ex. que per un embaràs bessoner hi hem dedicat 40 minuts).

3.6.1.4 Sistemàtica d'exploració

S'han seguit les directrius de la SESEGO a l'hora de realitzar l'exploració ecogràfica:

- descripció de la situació i presentació fetal
- biometries fetals amb comprovació de la concordança amb la datació establerta en l'ecografia de primer trimestre en la majoria de casos.
- estudi de la implantació placentària així com de la seva ecoestructura.
- estudi del nombre de vasos del cordó umbilical
- valoració de la quantitat de líquid amniòtic
- estudi de la morfologia fetal:
 - Cap- estudi de la simetria cerebral així com de la normalitat anatòmica dels ventricles cerebrals, plexes coroides, tàlems, còccum del septum pellucidum, línia mitja cerebral, peduncles cerebrals, cerebel i la mesura sistemàtica dels ventricles laterals (banya anterior i banya posterior), cerebel, fosa posterior i l'edema nucal (marcador ecogràfic d'anomalia cromosòmica). També estudi de la integritat de la calota cranial.
 - Cara- visualització de les 2 òrbites amb el cristal·lí a l'interior, nas i boca amb valoració de la integritat del llavi superior i inferior.
 - Cor- Valoració de l'orientació de l'eix cardíac i del situs cardíac. Visualització de la correcta relació entre les 4 cambres cardíques, integritat dels septes interventricular i interauricular, permeabilitat del foramen ovale així com la situació i permeabilitat de les vàlvules tricúspide i mitral i valoració dels tractes de sortida de les artèries aorta i pulmonar amb l'entrecreuament fisiològic (utilització progressiva al llarg del període d'estudi, però no de manera sistemàtica del Doppler color).
 - Pulmons- valoració de la configuració toràcica normal i ecoestructura homogènia dels pulmons
 - Diafragma- Valoració de la integritat d'ambdues cúpules diafragmàtiques en talls sagitals paravertebrals i coronals.

- Paret abdominal anterior- valoració de la seva integritat en un tall sagital.
- Cavitat abdominal- Valoració de la presència i correcta posició de la cambra gàstrica, vesícula biliar i fetge, siluetes renals amb valoració de les pelvis renals, bufeta i trajecte d'entrada correcte del cordó umbilical (2 artèries umbilicals visualitzades amb Doppler color).
- Columna vertebral- estudi de la seva integritat en els 3 plans (sagital, transversal i coronal) i en tota la seva longitud.
- Extremitats- valoració dels ossos llargs de les 4 extremitats. Valoració d'ambdues mans amb visualització dels dits. Valoració dels peus, així com la seva orientació respecte a la resta de l'extremitat.
- Genitals- visualització dels genitals externs
- Estudi de la presència de marcadors ecogràfics indirectes d'anomalia cromosòmica. Els marcadors ecogràfics que s'han utilitzat més freqüentment són:
 - Edema nucal- Es mesura en un tall anatòmic transversal del cap que utilitzem també per mesurar el cerebel i la cisterna magna. Un valor superior a 6,0 mm, multiplica per 10 el risc per edat de la gestant. Aquest valor és la likelihood ratio (LR). Es troba en un 0,5 % dels fetus cromosòmicament normals .
 - Budell hiperecogènic- multiplica per 7 el risc de base. Es troba en el 0,5 % de fetus no aneuploides. La seva definició és subjectiva i no l'hem utilitzat com a indicació de procediment invasiu quant l'hem trobat aïlladament. També pot ser marcador de Fibrosi quística de pàncrees, infecció per citomegalovirus i/o de sagnat intraamniòtic.
 - Fèmur curt- és un concepte estadístic, ja que es considera curt per sota del percentil 5. Afecta per tant al 5% de la població i de manera aïllada no es pot considerar que sigui un bon marcador per a fetus trisòmics
 - Focus cardíac hiperecogènic- multiplica per tres el risc de base. De tota manera aïlladament no es pot considerar un bon marcador, ja que es presenta en un 4% dels fetus cromosòmicament normals.
 - Quist de plexe coroide aïllat- Multiplica per 1,5-7 el risc de base per a trisomia 18. Per tant aïlladament no té valor, ja que es presenta en un 1-2 % dels fetus no aneuploides. Al principi de l'estudi s'havia practicat alguna amniocentesi per aquest marcador aïllat però es va anar deixant de practicar a mesura que s'anava publicant literatura al respecte que ho posava en dubte.

- Èctasi pièlic lleu- L'èctasi pièlic lleu es defineix, en aquest estudi, com un diàmetre antero-posterior de la pelvis renal entre 4 i 6 mm en un tall transvers de l'abdomen a nivell de les fosses renals a les 18-22 setmanes de gestació. Aquesta troballa multiplica per 1,5 el risc de base de T21 i es troba en un 1-2 % dels fetus no aneuploides. Per tant aïlladament no té valor com a eina diagnòstica de les anomalies cromosòmiques.

En resum, aïlladament, només l'edema nocal de més de 6 mm s'ha utilitzat per oferir una prova invasiva a la gestant. Els altres marcadors només s'utilitzaran quan n'aparegui més d'un en el mateix fetus o quan vagin acompanyant a una altra malformació.

3.6.2 Dades descriptives de l'exploració ecogràfica

Diverses variables s'han relacionat en l'efectivitat diagnòstica de l'ecografia: l'experiència de l'ecografista, la qualitat de l'aparell, l'índex de massa corporal de la gestant, la posició fetal, la quantitat de líquid amniòtic, la localització placentària... D'entre aquestes, la variable "qualitat de l'ecògraf" no s'ha modificat en tot el període d'estudi. L'experiència dels ecografistes era la mateixa en els dos a l'inici de l'estudi i lògicament ha anat augmentant a mesura que avançava l'estudi.

Hem recollit les dades d'algunes de les variables qualitatives de l'entorn materno-fetal en que es desenvolupa l'ecografia i que poden afectar la qualitat de l'exploració. Les variables recollides han estat les següents:

3.6.2.1 Teixit adipós matern

Hem recollit aquesta dada ja que està descrit en diversos estudis la relació inversa entre l'augment del gruix del teixit adipós matern abdominal i l'efectivitat de l'ecografia. Aquesta variable es recollia, mesurant amb la sonda transabdominal els centímetres de teixit entre la sonda i la serosa uterina i depreciant les xifres decimals. Les gestants les hem classificat en 5 categories segons la mesura del teixit adipós infraumbilical:

- Categoria 0: <1,0 cm
- Categoria 1: $\geq 1,0$ i < 2,0 cm
- Categoria 2: $\geq 2,0$ i < 3,0 cm
- Categoria 3: $\geq 3,0$ i < 4,0 cm

- Categoria 4: $\geq 4,0$ cm.

3.6.2.2 Situació fetal

Amb aquest terme ens referim a la direcció que segueix l'eix corporal fetal respecte a l'eix corporal matern. També hem recollit aquesta variable per valorar la seva influència en la capacitat diagnòstica de l'ecografia. Hem classificat aquesta dada en 4 categories:

- cefàlica
- podàlica
- transversa
- indeterminada.

Aquest últim grup, es refereix a aquella situació en que l'eix corporal fetal és difícil de determinar per una posició fetal molt flexionada i una situació obliqua respecte a l'eix corporal matern.

3.6.2.3 Dors fetal

Aquets terme es refereix a la relació del dors fetal respecte al claustre matern. També hem recollit aquesta variable per valorar la seva influència en la capacitat diagnòstica de l'ecografia. Hem classificat aquesta dada en 8 categories segons el dors fetal durant l'exploració fos:

- anterior
- posterior
- lateral esquerra
- lateral dret
- variable
- superior
- inferior
- malposició

3.6.2.4 Localització placentària

La placenta pot modificar la distància a la que el fetus es troba de la sonda en funció de la paret uterina on s'implanti i per tant, també pot ser una variable que afecti la capacitat diagnòstica de l'ecografia.

La variable localització de la placenta l'hem dividit en 3 categories:

- anterior
- posterior
- bilobulada.

3.6.2.5 Inserció placentària

També ens pot modificar la distància de la sonda a la que podem estudiar el fetus i per tant intervenir en la capacitat diagnòstica de l'ecografia. La variable inserció placentària l'hem classificada en 4 categories:

- fúndica
- mitja
- marginal
- prèvia.

3.6.2.6 Quantitat de líquid àmnic

La visualització de les estructures fetals es facilitada per la presència de líquid àmnic. Hem recollit aquesta variable i l'hem classificada en 3 categories:

- normal
- disminuït
- augmentat.

3.6.2.7 Edat gestacional en el moment de l'exploració

A mesura que el fetus va creixent, totes les seves estructures es poden veure amb més claredat degut a l'augment de la mida del fetus. Al recollir aquesta dada hem de mencionar que a l'hora de programar l'ecografia, intentem fer-ho entre la setmana 19 i 0 dies i la setmana 20 i 6 dies de gestació per optimitzar les agendes i poder realitzar les proves oportunes en cas de sospites diagnòstiques desfavorables. Aquesta variable s'ha expressat en setmanes complertes i les categories establertes han estat les següents:

- 18 setmanes
- 19 setmanes
- 20 setmanes
- 21 setmanes

- 22 setmanes.

3.6.3 Classificació de la població en funció del cribratge ecogràfic de defectes congènits amb expressió morfològica

Els fetus als que s'ha practicat l'estudi ecogràfic sistemàtic en recerca d'anomalies congènites amb expressió morfològica han estat classificats després de fer la prova en:

3.6.3.1 Fetus amb exploració ecogràfica compatible amb la normalitat

És a dir aquells fetus, que després d'una exploració sistemàtica per aparells i de completar la cerca de marcadors indirectes d'anomalia cromosòmica, han estat orientats com a compatibles amb la normalitat ecogràfica.

3.6.3.2 Fetus amb sospita diagnòstica d'anomalia congènita

Els inicis de la nostra UDP van ser l'any 1997 després de que dos dels obstetres de l'equip es formessin específicament en el camp del diagnòstic prenatal ecogràfic. Com en tota prova diagnòstica o terapèutica hi ha una corba d'aprenentatge. És per això que en cas de dubte en el diagnòstic ecogràfic de malformació la gestant era derivada al centre de referència per tal de tenir una confirmació o exclusió de la sospita diagnòstica. Per tant, davant de qualsevol sospita diagnòstica de malformació, s'ha derivat a la gestant al centre de III nivell que ha realitzat l'ecografia i la prova invasiva si era oportú. També en aquest centre de referència s'ha practicat la ILE quant ha estat justificada després de presentar el cas en el seu comitè de ILE. Només a partir de l'any 1999 en els casos en que la confirmació diagnòstica no comportava el plantejament d'una ILE, concretament en el cas dels èctasis pièlics lleus, no s'ha derivat la gestant al centre de referència i s'ha realitzat un seguiment ecogràfic del cas a la nostra unitat per seguir-ne l'evolució.

En el diagnòstic ecogràfic sempre parlem de sospita al realitzar la primera ecografia (encara que el diagnòstic estigui ben establert) fins que s'ha confirmat la malformació en una nova ecografia en el nostre centre o a l'hospital de III nivell de referència o en el seguiment ecogràfic realitzat posteriorment en el tercer trimestre (diagnòstic de malformació confirmada).

3.6.3.3 Fetus en que s'han detectat un o més marcadors indirectes d'anomalia cromosòmica

Aquests casos s'han derivat també al centre de III nivell per a la seva confirmació i l'oferiment d'una tècnica invasiva de diagnòstic ràpid del cariotip si era convenient . En alguns casos la gestant després de rebre les explicacions pertinents, han optat per fer un seguiment de la troballa en la nostra mateixa UDP.

3.6.3.4 Fetus amb una exploració ecogràfica no satisfactòria

En alguns fetus, per diferents motius (posició fetal, obesitat materna, oligoamnion...) no es pot realitzar satisfactòriament l'exploració ecogràfica. En alguns casos, es repeteix l'ecografia en la mateixa sessió d'ecografies, ja que la dinàmica fetal, permet en un període curt de temps, modificar les condicions d'exploració i donar per satisfactòria l'exploració ecogràfica. En aquests casos es considera com a exploració satisfactòria, tot i que hagi requerit la pràctica de més d'una ecografia. Els casos que hem considerat com a exploració ecogràfica no satisfactòria, són els que s'han tornat a explorar ecogràficament després d'uns dies i/o inclús setmanes (sempre abans de les 22 setmanes), per tal d'intentar assolir uns criteris mínims de qualitat de l'exploració ecogràfica (normalment a mesura que avança la gestació, les estructures fetals creixen i es fan més evidents ecogràficament). En aquest grup hem valorat les variables ja descrites en l'anàlisi descriptiva de l'exploració ecogràfica i que s'han associat com a moduladores de la qualitat de l'ecografia i el seu paper en la nostra població de fetus.

Posteriorment hem aplicat el test de la chi quadrat per tal de veure si hi ha diferències significatives pel que fa a aquestes variables entre el grup d'una exploració ecogràfica no satisfactòria (que hem anomenat grup de "mala visualització") respecte al grup d'exploracions ecogràfiques que han resultat satisfactòries des d'un punt de vista qualitatiu (que hem anomenat grup de "bona visualització").

3.7 Exploració postnatal

En aquest apartat recollim els resultats que s'obtenen en finalitzar la gestació:

- Gestacions que han finalitzat amb el naixement d'un fetus o nounat mort. Ja sigui perquè s'hagi produït un avortament o èxitus fetal intrauterí espontani o una interrupció voluntària d'embaràs a causa del diagnòstic d'alguna anomalia morfològica. En aquest cas recollim les dades de l'informe anatomopatològic de la necròpsia i del cariotip en els casos en que s'ha recollit.
- Gestacions que han finalitzat amb el naixement d'un nounat viu. Recollim les exploracions neonatals per aparells que es practiquen durant l'ingrés a l'hospital en que neix un nadó viu normalment dins les primeres 48 hores de vida. També recollim les proves complementàries que es realitzen com a resultat d'aquesta exploració pediàtrica neonatal.

3.7.1 Gestacions que han finalitzat amb el naixement d'un nounat mort

En les pèrdues fetals intrauterines, on no ha estat possible un estudi neonatal, la informació en relació als defectes congènits s'ha obtingut dels estudis necròpsics i dels resultat de les proves invasives. Les pèrdues fetals han estat classificades en quatre grups en funció de l'edat gestacional a l'èxitus: avortament espontani o iatrogènic (menys de 22 setmanes), èxitus intrauterí de nadó immadur (entre les 22 i les 28 setmanes), èxitus intrauterí de nadó prematur (entre les 28 i 37 setmanes) i èxitus intrauterí de nadó a terme(més de 37 setmanes).

L'avortament iatrogènic el definim com aquell que s'ha produït després de realitzar una prova invasiva per a determinació del cariotip i es diagnosticat a l'ecografia de control que es programa als 7-10 dies de la realització de la prova invasiva.

Els nounats que s'han mort immediatament després del part també s'han inclòs en l'apartat d'èxitus intrauterí de nadó a terme, ja que l'informe necròpsic ha aportat més informació que l'exploració neonatal dirigida en aquests casos a intentar salvaguardar la vida del nounat més que a una exploració detallada per sistemes d'òrgans. Aquest fet ha modificat les taxes de mortalitat perinatal ni infantil.

3.7.2 Gestacions que han finalitzat amb el naixement d'un nounat viu

S'han recollit les dades de l'exploració neonatal dels nounats nascuts a l'HSPST. Dels nounats nascuts a l'hospital de referència de la província de Tarragona i en uns pocs casos en altres centres públics i privats als quals s'ha pogut tenir accés, prèvia autorització parental i mitjançant el permís de la direcció mèdica corresponent, només s'ha pogut consultar l'història clínica del nounat, en els casos en que aquest ha presentat algun problema, ja que en cas de normalitat, com que no es consideren pacients ingressats, no se'ls hi obre Història Clínica, seguint les directrius del Servei Català de Salut. Aquests nounats que han nascut a aquests centres i no tenen historial clínic han estat catalogats com a normals.

Les gestacions amb part en un centre del qual no s'ha pogut obtenir informació clínica directa, han estat considerats com a casos perduts i per tant s'han exclòs en la valoració de l'efectivitat del cribratge bioquímic i de l'ecografia obstètrica.

El full de l'exploració neonatal en les primeres 24 h. de vida que s'ha utilitzat per als nadons nascuts a l'HSPST, recull les següents variables citades a continuació amb el seu resultat de normalitat entre parèntesis:

- Pes (en g)
- Talla (en cm)
- Perímetre Cefàlic (en cm)
- Estat General (bo)
- Coloració (rosada)
- Activitat espontània (bona)
- Resposta a estímuls (reactiu)
- To muscular (bo, flexor)
- Crani i fontanel·la (normoconfigurat i normotensa)
- Ulls, boca i pavellons auriculars (normal)
- Coanes (permeables)
- Coll (normal)
- Clavícules (íntegres)
- Auscultació cardíaca (rítmica. Sense bufes)
- Auscultació respiratòria (remor vesicular conservat)
- Abdomen (tou, depresible, sense megàlies)
- Llombrígol (2 artèries i una vena)

- Polsos perifèrics (presents i simètrics)
- Genitals (ben configurats)
- Testes (a bossa)
- Ortolani (negatiu)
- Barlow (negatiu)
- Reflexes (normals i simètrics)
- Anus (permeable)
- Anomalies morfològiques externes aparents (no)
- DIAGNÒSTIC: (Nounat a terme de pes adequat a l'edat gestacional)

Posteriorment s'ha valorat l'evolució del nadó en les primeres 48 hores de vida seguint les anotacions del curs clínic i el document d'alta, que normalment s'efectua entre els 2 i 5 dies de vida.

3.8 Seguiment pediàtric fins a l'any de vida

S'ha fet el seguiment d'aquells nadons que han seguit els controls pediàtrics posteriors al període neonatal en algun dels 5 ABS integrats dins la nostra Xarxa Sanitària.

Es valora individualment l'Historia Pediàtrica dels ABS de cada nen fins a l'any de vida (programa "nen sà" del Servei Català de Salut). També es revisen els ingressos realitzats durant aquest primer any, per si es detectés l'aparició d'algun defecte congènit (per ex. una hidronefrosi arran d'una infecció urinària).

Per simplificar la terminologia a aquesta exploració li direm exploració postnatal final per diferenciar-la de la postnatal que compren els informes anatomopatològics de les necròpsies i les exploracions pediàtriques durant l'estada hospitalària en què ha nascut el nen.

El programa "nen sà" del Servei Català de Salut, fa el següent seguiment del nen fins a l'any:

- Pes, talla i Perímetre cranial a cada consulta.
- Exploració física per òrgans
- Test de desenvolupament psicomotor Denver.

El Test de Denver és la prova de desenvolupament psicomotor infantil més difosa. Pretén ser un instrument que permeti detectar una possible desviació en el desenvolupament psicomotor del nen. Detecta el possible retard psicomotor, però no el grau de retard. Analitza diverses fites del desenvolupament en quatre dominis: sociabilitat, llenguatge, manipulació i postural.

La cronologia de les revisions pediàtriques del programa "nen sà" és la següent: 15 dies, 1, 2, 3, 6, 9 i 12 mesos. Quan el nen no ha fet algun dels controls però sí el posterior s'ha considerat que no es perdia informació, ja que el que estem buscant són l'aparició de nous problemes que puguin aparèixer al llarg d'aquesta etapa pediàtrica i que puguin tenir una relació amb algun defecte congènit.

A més si algun nadó ha estat explorat en lloc de als 12 mesos, en una etapa posterior, també s'ha considerat com un cas amb seguiment correcte si s'ha fet l'exploració per aparells i el test psicomotor de Denver.

En els nadons que s'han controlat justament als 12 mesos de vida, s'ha calculat també el pes, la talla i el perímetre cranial com es contempla dins del programa del "nen sà".

Aquestes dades descriptives de la nostra població pediàtrica a l'any de vida, s'han comparat amb les dades de l'estudi de Sobradillo et al. (2002), de la Fundación Orbegozo del Instituto de Investigación sobre Crecimiento del Desarrollo de Bilbao, que són les taules utilitzades en el programa del "nen sà" en les nostres ABS. Aquestes taules han estat calculades sobre un total de 2.947 nens i 3.496 nenes de diferents Centros de Salud i consultes privades de l'àrea de Biscaia.

Els nens que no han seguit els controls pediàtrics fins almenys l'any de vida s'han donat com a casos perduts.

3.9 Registre dels defectes congènits

3.9.1 Anomalies cromosòmiques

Descriurem primer separatament les anomalies cromosòmiques detectades per cada un dels cribratges. Posteriorment farem una valoració conjunta en la població que s'ha fet les dues proves.

Totes les anomalies cromosòmiques es consideren severes a nivell de morbimortalitat infantil (a excepció de les que anomenem clínicament irrellevants que es descriuran a l'apartat de resultats i d'algunes que afecten els cromosomes sexuals).

3.9.2 Anomalies morfològiques detectables a les 20 setmanes.

Criteris d'inclusió

Els criteris d'inclusió, que defineixen quin tipus d'anomalia morfològica ha de ser considerada en la valoració de la capacitat diagnòstica de l'ecografia, són decisoris a l'hora de comparar els resultats dels diversos estudis.

En aquesta treball es valoraran preferentment aquelles anomalies morfològiques majors amb certa expressió ecogràfica a les 20 setmanes de gestació. Tot i aquest criteri, també es consideraran, encara que amb caràcter secundari, altres anomalies morfològiques amb menor rellevància clínica.

3.9.2.1 Criteris d'inclusió segons l'EUROCAT (ICD10)

El llistat d'anomalies morfològiques valorables s'ha establert seguint la classificació del EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies), i modificant alguna anomalia per la seva impossibilitat de ser visualitzada a l'ecografia de les 20 setmanes per no formar part del protocol d'estudi ecogràfic recomanat per les societats científiques d'ecografia (SESEGO).

A efectes de facilitar la lectura de l'estudi ens referirem a aquesta classificació d'ara endavant com a "classificació EUROCAT".

A continuació enumerem les anomalies majors detectables ecogràficament per als diferents sistemes d'òrgans:

- Sistema Nerviós Central (SNC)

- Hidrocefàlia
- Anencefàlia
- Meningocele
- Mielomeningocele
- Encefalocele
- Cebocefàlia
- Aneurisma de la Vena de Galè
- Agenesia de cos callós
- Holoprosencefàlia
- Microcefàlia

- Craniofacials

- Llavi fes
- Absència de branca mandibular
- Micrognàtia
- Asimetria cranial

- Ulls

- Cataracta congènita
- Anoftàlmia
- Ciclopia

- Pell

- Pterigium colli

- Nefrourològic

- Poliquistosi renal
- Hidronefrosi (grau I >6 mm a les 20 setmanes o graus superiors)
- Agenesia renal bilateral
- Malaltia renal multiquística
- Megabufeta
- Megaureter

- Cardiovascular
 - Defectes del Septe Ventricular (CIV)
 - Defectes del septe auricular tipus OP
 - Defectes auriculoventriculars (CIA)
 - Tetralogia Fallot
 - Truncus arteriosus
 - Cor univentricular
 - Hipoplàsia cavitats esquerres
 - Hipoplàsia ventricle dret
 - Transposició de grans artèries
 - Doble sortida de cor dret
 - Estenosi pulmonar moderada-severa
 - Estenosi aòrtica moderada-severa
 - Ectòpia cordis
 - Tumors cardíacs
 - Fibroelastosi endocàrdica
 - Coartació aòrtica
 - Anomalia d'Ebstein
 - Sd. Cardioesplènics

- Respiratori
 - Segrest pulmonar
 - Malaltia adenomatoide quística

- Gastrointestinal
 - Obstrucció intestinal (imperforació anal, atrèsia intestinal, estenosis pilòrica)
 - Atrèsia esofàgica
 - Omfalocel
 - Gastrosquisi
 - Hepatomegàlia

- Genital
 - Genitals ambigus
 - Hipospàdies severes

- Musculosquelètic
 - Agenèsia d'ossos llargs (fèmur, cúbit, radi, húmer, tibia, peroné)
 - Hemivertebres
 - Focomèlia
 - Displàsies òssies
 - Hèrnia diafragmàtica

- Mans
 - Agenèsia de metacarpians
 - Mà en urpa

- Peus
 - Peus bots

- Altres
 - Teratoma sacre
 - Neuroblastoma suprarenal

Les hidronefrosis lleus (definides com aquella pelvis renal amb un diàmetre anteroposterior de més de 5 mm i menys de 10) les hem considerades anomalies morfològiques congènites tot i la seva bona evolució, ja que 2/3 reverteixen en el període intrauterí. La seva consideració com a marcador d'anomalia cromosòmica també es valorarà a l'hora d'avaluar l'efectivitat dels marcadors ecogràfics d'anomalia cromosòmica. A diferència dels altres marcadors d'anomalia cromosòmica (edema nucal, foci, quist de plexe coroïdal...) l'ectàsi pièlic pot constituir per si mateixa l'única troballa diagnòstica d'algunes anomalies morfològiques (estenosi de d'unió pielo-ureteral, reflux vesico-ureteral, ronyó en fenedura...).

3.9.2.2 Criteris d'inclusió segons l'impacte en la morbimortalitat perinatal (RCOG)

L'any 1997, el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) en una reunió sobre el cribratge ecogràfic d'anomalies morfològiques, va concloure que l'efectivitat de l'ecografia només pot ser valorada en el context de la pràctica clínica. Agrupen les anomalies morfològiques en 4 grups segons les seves probables

conseqüències clíniques i la prevenció secundària que el seu diagnòstic pot comportar.
Els quatre grups descrits en la classificació del RCOG són els següents:

- Anomalies morfològiques letals en què l'ofertament de l'ILE evitaria seguir amb l'embaràs d'un fetus sense possibilitats de supervivència
- Anomalies morfològiques no letals però que suposen una minusvàlua severa i en les que l'ILE és justificable
- Anomalies morfològiques que poden beneficiar-se d'una teràpia intrauterina per disminuir la seva morbiditat
- Anomalies morfològiques que poden beneficiar-se d'una teràpia neonatal immediata (i per tant han de néixer en centres terciaris) per reduir la seva morbiditat.

És a dir, és important diagnosticar prenatalment aquelles anomalies morfològiques en que es pot disminuir la morbimortalitat fetal. Aquestes malformacions són les que en aquesta treball, anomenarem "severes". La resta d'anomalies, a l'hora de plantejar-se'n el cribatge ecogràfic són més irrellevants.

A efectes de facilitar la lectura de l'estudi ens referirem a aquesta classificació d'ara endavant com a "classificació RCOG".

Del llistat detallat a l'apartat anterior, descriurem aquelles anomalies morfològiques que considerem severes (és a dir que la seva detecció pot disminuir la morbimortalitat perinatal i infantil) per als diferents sistemes d'òrgans:

- **SNC**
 - Hidrocefàlia
 - Anencefàlia
 - Meningocele
 - Mielomeningocele
 - Encefalocele
 - Cebocefàlia
 - Aneurisma de la Vena de Galè
 - Agenesia de cos callós
 - Holoprosencefàlia
 - Microcefàlia

- Craniofacials
 - Llavi fes
 - Absència de branca mandibular
 - Micrognàtia

- Ulls
 - Anoftàlmia
 - Ciclopia

- Nefrourològic
 - Poliquistosi renal
 - Agenèsia renal bilateral
 - Malaltia renal multiquística
 - Megabufeta
 - Megaureter

- Cardiovascular
 - Defectes auriculoventriculars
 - Tetralogia Fallot
 - Truncus arteriosus
 - Cor univentricular
 - Hipoplàsia cavitats esquerres
 - Hipoplàsia ventricle dret
 - Transposició de grans artèries
 - Doble sortida de cor dret
 - Estenosi pulmonar moderada-severa
 - Estenosi aòrtica moderada-severa
 - Ectòpia cordis
 - Tumors cardíacs
 - Fibroelastosi endocàrdica
 - Coartació aòrtica
 - Anomalia d'Ebstein
 - Sd. Cardioesplènics

- Respiratori
 - Segrest pulmonar
 - Malaltia adenomatoide quística

- **Gastrointestinal**
 - Obstrucció intestinal (imperforació anal, atrèsia intestinal, estenosi pilòrica)
 - Atrèsia esofàgica
 - Omfalocele
 - Gastrosquisi

- **Genital**
 - Genitals ambigus

- **Musculosquelètic**
 - Agenèsia d'ossos llargs (fèmur, cúbit, radi, húmer, tíbia, peroné)
 - Hemivertebres
 - Focomelia
 - Displàsies òssies
 - Hèrnia diafragmàtica

- **Altres**
 - Teratoma sacre
 - Neuroblastoma suprarenal

3.9.2.3 Anomalies morfològiques no detectables a les 20 setmanes

En aquest apartant s'inclouen:

- les anomalies morfològiques amb una expressivitat nul·la o molt subtil a les 20 setmanes com l'hidrocele, la criptorquidia, la luxació congènita de maluc...
- les anomalies morfològiques menors ja que comporten unes conseqüències mèdiques, funcionals o estètiques lleus i a més l'experiència mostra que la seva definició, diagnòstic i recollida és molt variable en els registres pediàtrics. Els marcadors ecogràfics lleus d'anomalia cromosòmica, quan s'han trobat de manera aïllada es consideren dins dels criteris d'exclusió (anomalies morfològiques menors). Sí que es recullen per tal de valorar la seva efectivitat per al diagnòstic d'anomalies cromosòmiques.
- Les anomalies resultants exclusivament de la immaduresa o prematuritat amb

que neix el nounat.

- Les anomalies poc específiques que es diagnostiquen en el nounat i no es confirmen en les exploracions més tardanes com per exemple el buf cardíac funcional que es resol espontàniament sense donar cap tipus de clínica, els peus malposicionats que són reductibles manualment pel pediatra, o el "clic" de maluc que no comporta cap conseqüència a llarg termini.

El nucli d'aquest llistat s'ha tret del registre EUROCAT, que és un registre d'anomalies congènites en l'àmbit europeu fundat l'any 1979 i amb més de 250.000 anomalies congènites recollides . Hem realitzat alguna modificació ja que aquest registre es basa en el ICD 10 pediàtric (International Classification of Diseases), mentre que aquest treball aborda les anomalies morfològiques en el període intrauterí.

A continuació és descriuen les anomalies morfològiques excloses per als diferents sistemes d'òrgans:

- SNC
 - Trastorns de la migració neuronal
 - Retard motor, psíquic o psicomotor no filiat a l'any sense organicitat
 - Neurofibromatosi (taques café amb llet)
 - Quist de plexe coroide
 - Anomalies del septum pel·lúcid
 - Defectes de tub neural tancats
- Craniofacials
 - Atrèsia de coanes
 - Pont nasal baix
 - Pont nasal ample
 - Macroglòssia
 - Rànula
 - Micrognàtia, retrognàtia
 - Occipuci pla, prominent
 - Dolicocefàlia
 - Asimetria facial
 - Nas petit o curt
 - Irregularitats de la llengua

- Fre lingual curt
- Paladar ogival
- Fissura palatina
- Quist salival llavis
- Craniosinostosis sagital
- Altres deformitats del crani, cara o mandíbula

- Ulls
 - Coloboma
 - Miopia
 - Escleròtica blava
 - Microcòrnia
 - Displàsia retiniana
 - Anirídia
 - Fissures palpebrals curtes
 - Celles petites
 - Ptosis palpebral
 - Estrabisme
 - Luxació del cristal·lí
 - Pigmentació de la retina
 - Nistagmus
 - Glaucoma
 - Estenosi conducte lacrimal
 - Epicantus
 - Ectropion
 - Hipertelorisme
 - Hipotelorisme

- Orelles
 - Implantació baixa
 - Anomalies de la forma de l'orella
 - Conducte auditiu baix
 - Apèndix preauricular
 - Fístula preauricular
 - Mida asimètrica

- Pell
 - Hemangiomes
 - Angiomes
 - Nevus pigmentat
 - Nevus en maduixa
 - Taques mongòliques
 - Taques en cafè amb llet
 - Taques despigmentades
 - Alt. Implantació mugrons
 - Mugró supernumerari
 - Alopècia
 - Cutis marmorata
 - Telangiectasies
 - Hirsutisme
 - Quist sacre
 - Èczemes
 - Berrugues
 - Fosseta sacro-coxígea
 - Quist dermoide
 - Hiperqueratosi

- Nefrourològic
 - Duplicació ureteral sense ureterocel
 - Èctasi pièlic lleu (<6 mm a les 20 setmanes o < 10 mm neonatalment)
 - Reflux vesico-ureteral

- Cardiovascular
 - Artèria umbilical única
 - Persistència del foramen oval
 - Defecte Auricular tipus Òstium Secundum
 - Vessament pericàrdic inf. a 2 mm
 - Calcificació intraventricular (Foci)
 - Buf funcional neonatal que es resol espontàniament
 - Estenosi arterial pulmonar perifèrica asimptomàtica
 - Extrasístole supraventricular irregular (arrítmies)
 - Sd. Wolf-Parkinson-White

- Respiratori
 - Lòbul pulmonar accessori
 - Laringomalàcia
 - Traqueomalàcia
 - Estridor laringi

- Gastrointestinal
 - Hernia hiatus
 - Estenosi pilòrica
 - Anus imperforat amb fístula (sense dilatació intestinal)
 - Malaltia de Hirschprung
 - Malrotació colon
 - Diverticle de Meckel
 - Esplenomegàlia
 - Pàncrees heterotòpic
 - Melsa supernumerària
 - Desordres funcionals gastrointestinals

- Genital
 - Hipoplàsia de llavis majors
 - Criptorquídia
 - Hidrocele testicular
 - Fimosi
 - Hipoplàsia penis
 - Hipospàdies lleus
 - Quist d'ovari
 - Alteracions de l'úter
 - Alteracions de la vagina
 - Sinèquia llavis vulvars
 - Teste en ascensor
 - Alteracions lleus de la forma del penis
 - Adherències balanoprepucials
 - Quist prepucial

- Musculosquelètic
 - Luxació congènita de maluc

- Clic al maluc
- Espina bífida oculta
- Fosseta sacra
- Hipoplàsia de clavícules
- Displàsia de colze
- Desmineralització dels ossos
- Alteracions de l'estèrnum
- Hiperlaxitud lligamentosa
- Pectus excavatum
- Hèrnia umbilical
- Hèrnia inguinal
- Hernia epigàstrica
- Deformacions lleus columna posturals
- Genu varo, valgo
- Dismetria EEII
- Fontanel·la puntiforme
- Absència de pectoral major
- Absència de múscul ECM
- Torticolis congènita

- Mans
 - Polidactília
 - Sindactília
 - Clinodactília
 - Dits amples
 - Dits curts
 - Plec simiesc
 - Duplicació d'ungles

- Peus
 - Polidactília
 - Sindactília
 - Sandal-gap
 - Metatars varo o adducte
 - Peus plans
 - 5é dit en posició posterior
 - Taló prominent

- Calcani prominent
 - Absència d'angles
 - Malposicions peus (peu bot, varus, valgus) reductibles neonatalment
- Anomalies cromosòmiques
 - Translocacions o inversions equilibrades en individus fenotípicament normals

3.10 Avaluació de l'efectivitat diagnòstica del cribratge bioquímic, l'ecografia de les 20 setmanes i del protocol de diagnòstic prenatal del Servei Català de Salut per a la detecció d'anomalies cromosòmiques i estructurals

L'efectivitat d'una prova diagnòstica es valora com la capacitat de la mateixa per indicar la presència o l'absència de malaltia. Aquesta efectivitat vé descrita per quatre paràmetres que s'han calculat després de comparar els diagnòstics de les proves realitzades prenatalment amb els diagnòstics del informe necròptic (en cas d'ILE o d'èxitus fetal) o de l'exploració pediàtrica en el moment de néixer i durant el primer any de vida.

A nivell pràctic i per facilitar la lectura de la tesi, parlarem d'exploració postnatal final (veure apartat 3.11) quant ens referim indistintament als informes anatomopatològics (en el cas de les necròpsies), als cariotips (en el cas de recerca d'anomalies cromosòmiques) o als diagnòstics donats com a definitius en la revisió pediàtrica de l'any de vida.

Establirem quina proporció dels afectes s'han detectat prenatalment (sensibilitat), en quins dels casos no afectes no s'ha detectat cap anomalia (especificitat) així com calcularem la probabilitat de ser afectat quan el resultat del cribratge és patològic (VPP) i la probabilitat de ser no afecte quan el cribratge dona un resultat de normalitat (VPN).

Posteriorment, calcularem amb el programa estadístic Confidence Interval Analysis (CIA), de Gardner et al, els intervals de confiança al 95 % de les proporcions. Aquests intervals contenen el valor del les mesures d'efectivitat a la població origen de la mostra (el verdader valor) amb una confiança del 95 %. Aquesta informació acompanyarà al valor calculat en la mostra com (IC 95%: li – ls); sent li=límit inferior de l'interval i ls= límit superior de l'interval.

Aquets valors els determinarem separatament per al cribratge bioquímic i per a l'ecografia de les 20 setmanes i conjuntament dins el protocol de diagnòstic prenatal.

En l'apartat del cribratge de T21 també es valoraran les altres anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica, donat l'elevat grau de minusvalua dels individus afectes. En l'apartat del cribratge d'anomalies morfològiques valorarem preferencialment les anomalies morfològiques fetals severes descrites en l'apartat 3.9.2.2, però també les altres es tindran en consideració.

3.10.1 Efectivitat del cribratge bioquímic

Es calcula sobre el nombre total de fetus en que s'han fet el cribratge bioquímic i que tenen un estudi postnatal.

3.10.1.1 Diagnòstic de T21

És la anomalia cromosòmica per la que, per la seva freqüència i historia natural, ha estat dissenyat el cribratge bioquímic. Els falsos positius es calcularan en funció del nombre de cribratges bioquímics amb un risc superior o igual a 1/270 que han tingut un cariotip normal o exploració pediàtrica no compatible amb T21 en els casos en què no es va realitzar una prova invasiva.

3.10.1.2 Diagnòstic de DTN obert

Es consideraran falsos positius aquells valors per damunt de 3,0 MoM d'AFP i que no presenten un DTN obert.

3.10.2 Efectivitat de l'ecografia de les 20 setmanes

3.10.2.1 Diagnòstic de les anomalies cromosòmiques

El cribratge ecogràfic d'anomalies cromosòmiques durant l'ecografia de les 20 setmanes ens selecciona una població d'alt risc d'anomalia cromosòmica, ja pel diagnòstic d'una anomalia morfològica fetal que s'associa amb més freqüència a les anomalies cromosòmiques, ja per la troballa de marcadors ecogràfics indirectes d'anomalia cromosòmica. En aquesta població d'alt risc oferim la pràctica d'una prova invasiva per arribar a la confirmació diagnòstica d'una anomalia cromosòmica.

En les gestants que han renunciat a la pràctica de la prova invasiva es considera que l'exploració pediàtrica fins a l'any de vida es capaç de detectar signes dismòrfics corresponents a les síndromes cromosòmiques amb expressió clínica.

3.10.2.2 Diagnòstic de la T21

Valorem aïlladament la T21 per la seva freqüència. Considerarem falsos positius els fetus amb un edema nucal superior a 6 mm o a aquells que presenten més d'un marcador indirecte d'anomalia cromosòmica i en els que el resultat del cariotip descarta la T21. També es considerarà que es tracta d'un fals positiu quan es diagnòstica una de les anomalies morfològiques altament associades a la T21 i aquesta no es confirmi amb el cariotip. Aquestes anomalies morfològiques són el canal auriculoventricular i l'atrèsia duodenal que es visualitza ecogràficament amb la imatge de la doble bombolla.

3.10.2.3 Diagnòstic de les anomalies morfològiques majors detectables ecogràficament (classificació EUROCAT)

Valorem l'efectivitat de l'ecografia prenatal en el diagnòstic d'anomalies morfològiques fetals amb expressió ecogràfica segons els criteris presentats a l'apartat 3.9.2.1

3.10.2.4 Diagnòstic de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG)

Valorem l'efectivitat del diagnòstic prenatal d'aquelles malformacions que poden plantejar per la seva severitat un canvi en la morbimortalitat perinatal i infantil segons els criteris presentats a l'apartat 3.9.2.2.

3.10.3 Efectivitat del cribratge bioquímic i de l'ecografia de les 20 setmanes

3.10.3.1 Diagnòstic de T21

Descriurem la prevalença de la T21 en la població d'estudi i la compararem amb les dades de Catalunya i comprovarem si hi trobem diferències significatives (IC 95 %).

3.10.3.2 Diagnòstic de DTN oberts

Descriurem la prevalença dels DTN oberts en la població d'estudi i la compararem amb les dades de Catalunya i comprovarem si hi trobem diferències significatives (IC 95 %).

3.10.3.3 Diagnòstic de les anomalies morfològiques majors detectables ecogràficament (classificació EUROCAT)

Descriurem la prevalença de les anomalies morfològiques majors detectables segons criteris de l'EUROCAT en la població d'estudi i la compararem amb les dades de Catalunya i comprovarem si hi trobem diferències significatives (IC 95 %).

3.10.3.4 Diagnòstic de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG)

Descriurem la prevalença de les anomalies morfològiques severes segons criteris del RCOG en la població d'estudi i la compararem amb les dades de Catalunya i comprovarem si hi trobem diferències significatives (IC 95 %).

3.10.3.5 Diagnòstic d'anomalies cromosòmiques i morfològiques

Descriurem la prevalença conjunta de les anomalies cromosòmiques i morfològiques majors detectables en la població d'estudi i la compararem amb les dades de Catalunya i comprovarem si hi trobem diferències significatives (IC 95 %). Posteriorment descriurem la prevalença de les anomalies cromosòmiques i morfològiques severes conjuntament.

3.11 Efectivitat de l'exploració pediàtrica en l'ingrés hospitalari del part front a l'exploració pediàtrica en el primer any de vida

En una gran part dels estudis publicats en relació a les proves de diagnòstic prenatal, es considera l'exploració neonatal com el "patró d'or" que determina l'efectivitat de cada prova. Tanmateix s'ha de valorar que:

- l'exploració neonatal és incompleta per al diagnòstic de moltes malformacions internes i alteracions cromosòmiques sense una manifestació clínica precoç evident.
- l'exploració neonatal en ocasions diagnostica patologies sense etiquetar-les, moltes de les quals posteriorment no es confirmen.

Per aquest motiu recollim l'efectivitat d'aquesta exploració neonatal respecte al seguiment pediàtric que fem fins a l'any de vida. Sembla clar que quan més llarg sigui el període de seguiment postnatal que es realitzi, més augmentaran les malalties amb un possible origen congènit no diagnosticades prenatalment.

Per evitar confusions, convé fer un aclariment terminològic definint les diferents exploracions que es realitzen un cop finalitza la gestació:

- Exploració neonatal: és l'exploració neonatal que es practica durant l'estada hospitalària amb motiu del part.
- Exploració pediàtrica a l'any: és l'exploració pediàtrica que es realitza com a mínim a l'any de vida.
- Exploració postnatal: és l'exploració immediata després de finalitzar la gestació, ja sigui amb l'estudi necròptic, o amb l'exploració neonatal durant l'estada hospitalària en motiu del part.
- Exploració postnatal final: és l'exploració pediàtrica que es realitza com a mínim a l'any de vida i els estudis necròptic. És el patró de referència en aquest treball.

4 RESULTATS

4.1 Població d'estudi

La població estudiada en el període de temps i l'àrea geogràfica descrits està formada per un total de 1.721 fetus pertanyents a 1.697 gestacions, que s'han realitzat almenys un dels 2 cribratges de segon trimestre (cribratge bioquímic o ecografia morfològica fetal de 20 setmanes) de diagnòstic prenatal de defectes congènits. En la població estudiada hi ha 48 fetus que corresponen a 24 gestacions bessones. Per tant, la gestació bessonera ha representat l'1,41 % de totes les gestacions (1.697) i els fetus bessons el 2,79 % de tots els fetus (1.721).

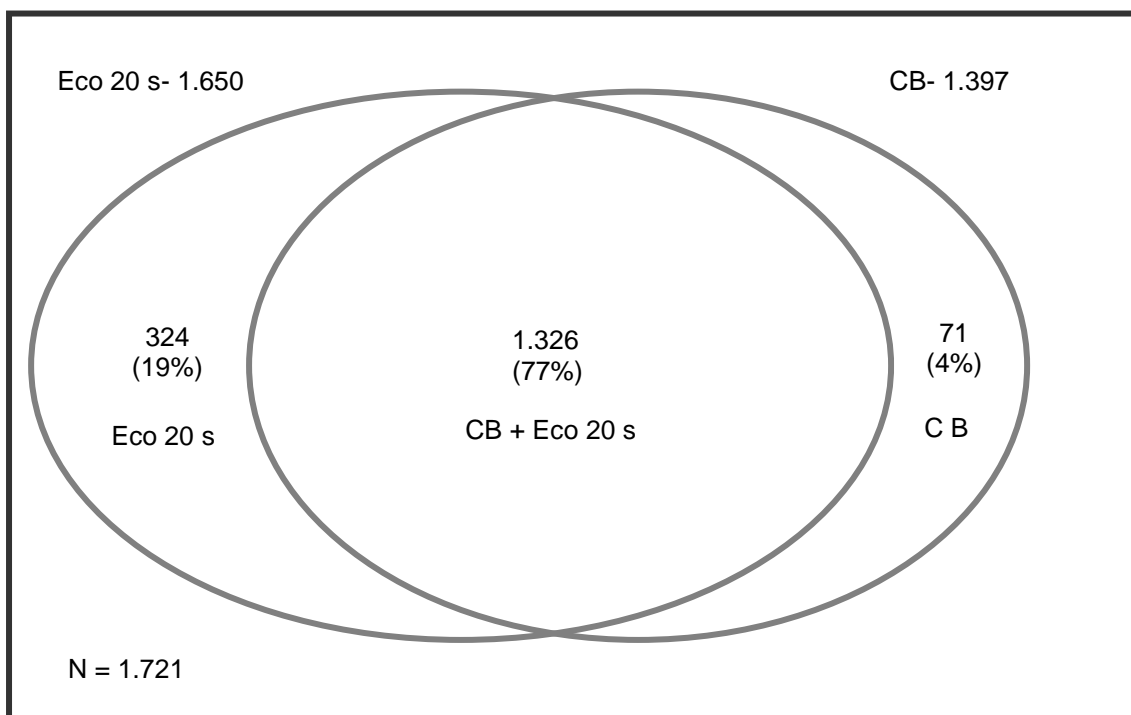
En 1.326 (77%) fetus s'han realitzat les dues proves del programa de detecció prenatal de defectes congènits (cribratge bioquímic i ecografia de les 20 setmanes).

En 1.650 (96%) fetus s'ha realitzat l'ecografia de les 20 setmanes a la nostra unitat. D'entre aquests, 324 fetus no s'han realitzat el cribratge bioquímic de segon trimestre.

En 1.397 (81%) fetus s'ha realitzat el cribratge bioquímic de segon trimestre a la nostra unitat. D'entre aquests en 71 fetus no s'ha realitzat l'ecografia de 20 setmanes.

A la figura 3 representem aquestes dades.

Figura 3. Proves de diagnòstic prenatal realitzades a la població d'estudi (n=1721).



CB- cribratge bioquímic

Eco 20 s- eco de les 20 setmanes

N- nombre total de fetus

Aquests 1.721 fetus, que s'ha fet almenys un cribratge de segon trimestre a la nostra UDP representen el 62,1 % de tots els nadons que consten en els padrons municipals de la població estudiada en el període descrit. A la taula 3 veiem la cobertura de la UDP per municipis i total.

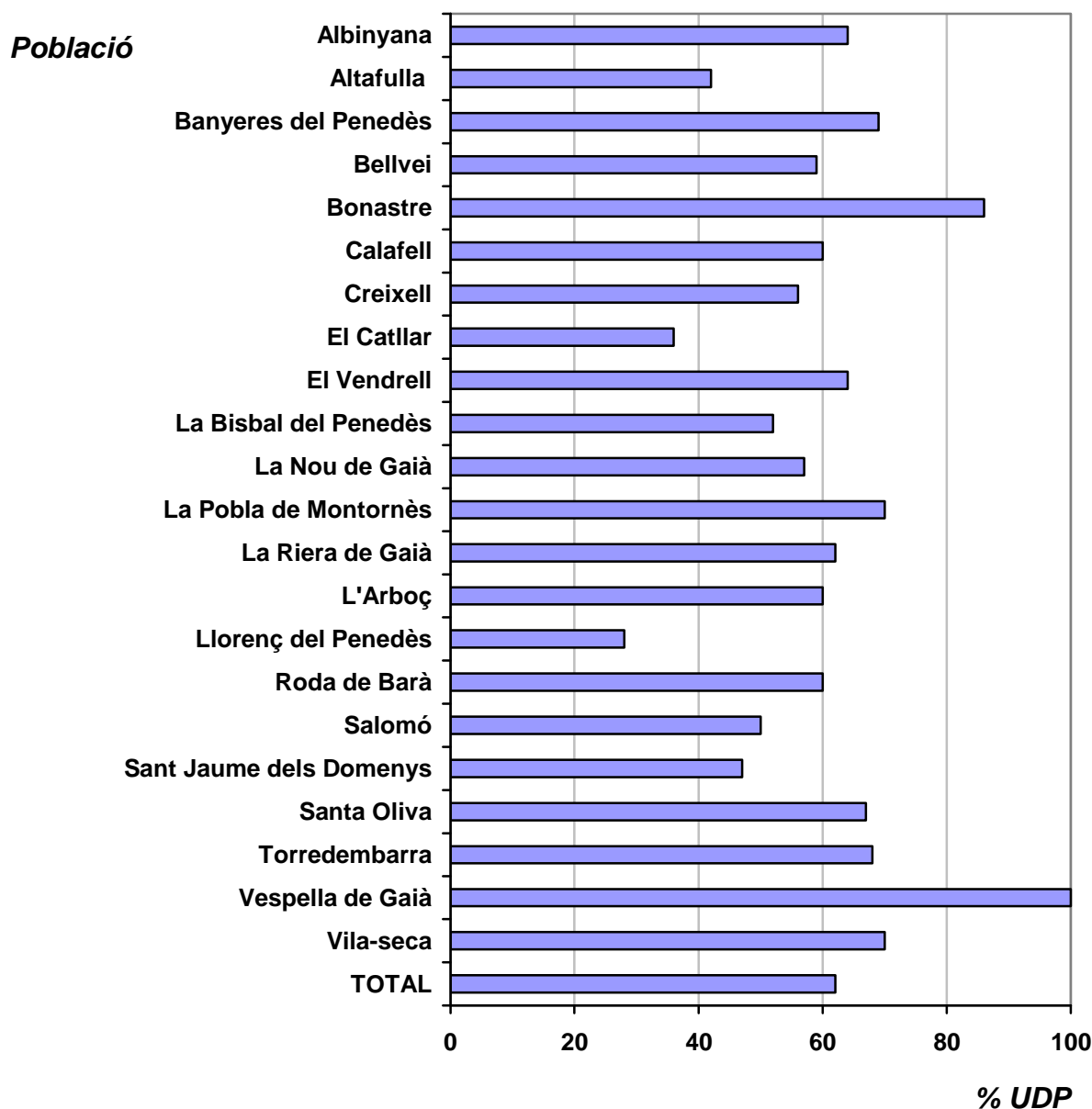
Taula 3. Cobertura de l' UDP de l'HSPST per municipis de l'àrea d'estudi.

(Font: base de dades pròpia i IDESCAT)

Població	Padró 2001	Padró nadons	UDP	% UDP/nadons
Albinyana	1.570	45	29	64,4
Altafulla	3.329	114	48	42,1
Banyeres del Penedès	1.747	48	33	68,7
Bellvei	1.389	44	26	59,1
Bonastre	330	7	6	85,7
Calafell (Segur)	13.327	376	227	60,4
Creixell	2.110	63	35	55,6
El Catllar	2.544	64	23	35,9
El Vendrell	23.774	776	499	64,
La Bisbal del Penedès	2.078	52	27	51,9
La Nou de Gaià	391	14	8	57,1
La Pobla de Montornès	1.495	30	21	70
La Riera de Gaià	1.005	29	18	62,1
L'Arboç	3.663	119	71	59,7
Llorenç del Penedès	1.647	43	12	27,9
Roda de Barà	3.598	95	57	60
Salomó	382	4	2	50
Sant Jaume dels Domenys	1.480	36	17	47,2
Santa Oliva	2.175	49	33	67,3
Torredembarra	11.090	347	236	68
Vespella de Gaià	204	5	5	100
Vila-seca (La Pineda)	13.420	412	287	69,6
Total	92.748	2.772	1.721	62,1

En el gràfic 1, veiem el percentatge de gestants que han entrat en contacte amb la UDP de l'HSPST en relació al nombre total de gestants de cada població.

Gràfic 1. Cobertura de l' UDP de l'HSPST per municipis de l'àrea d'estudi. (Font: base de dades pròpia i IDESCAT)

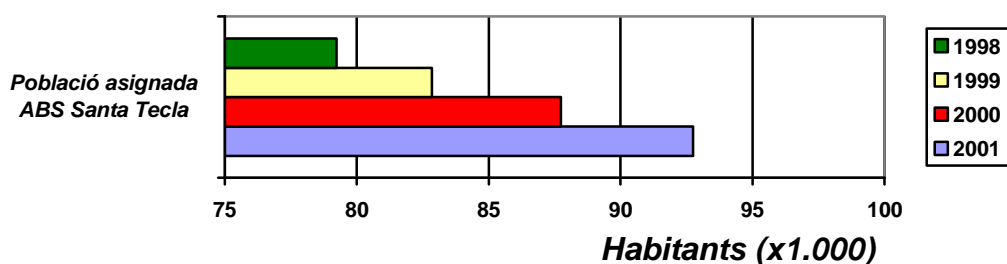


4.1.1 Dades demogràfiques

4.1.1.1 Població general empadronada

Segons dades dels diferents padrons municipals, la població assignada a aquests 5 ABS ha augmentat de 79.244 habitants l'any 1998 fins a 92.748 habitants l'any 2001 (gràfic 2).

Gràfic 2. Evolució del padró de l'àrea assignada a l'HSPST. (Font: IDESCAT)



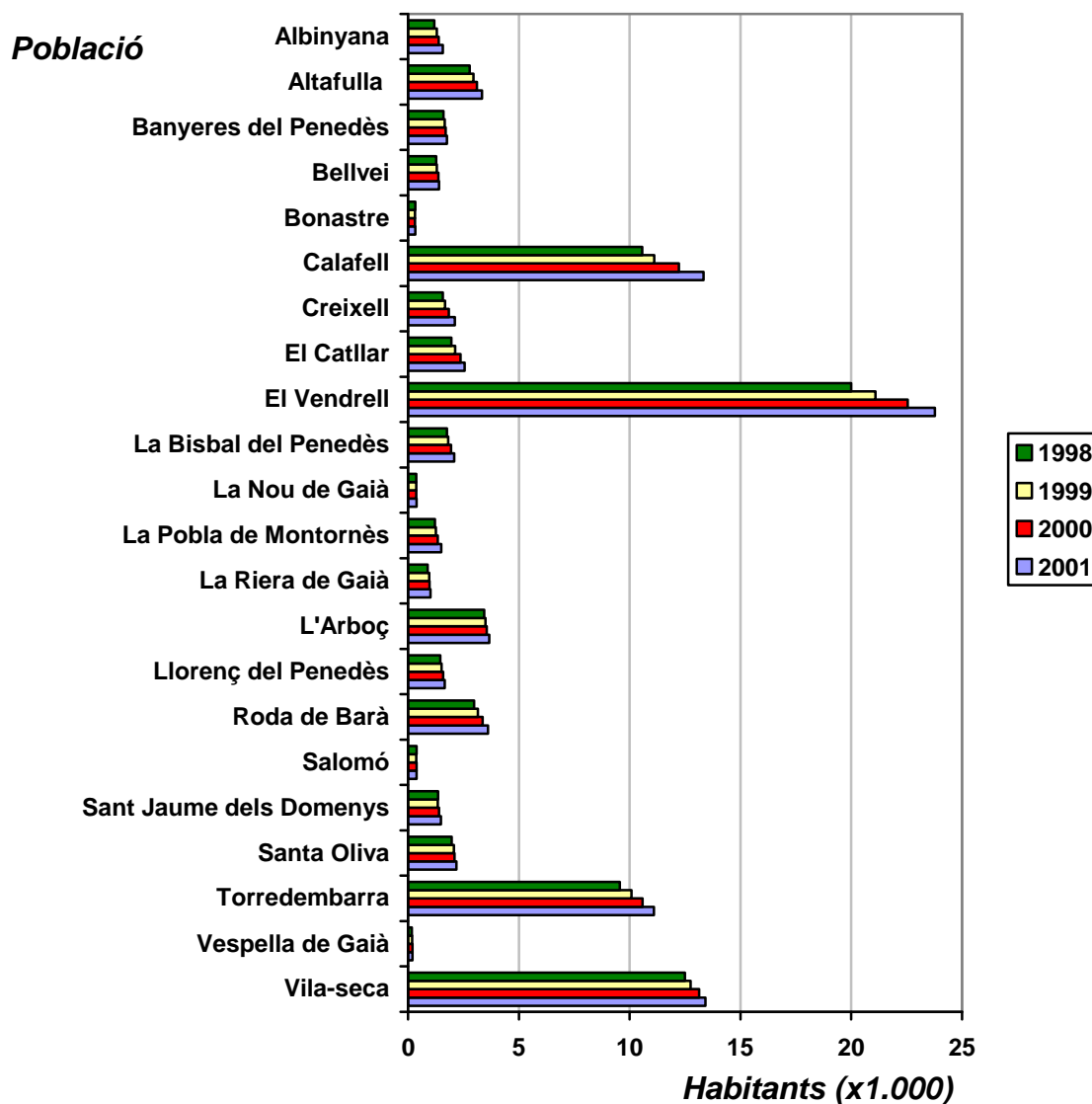
En la taula 4 i el gràfic 3, veiem l'aportació de les diferents poblacions estudiades en els padrons municipals dels 4 anys de l'estudi (1998-2001).

Taula 4. Evolució dels padrons municipals de l'àrea assignada a l'HSPST.

(Font: IDESCAT)

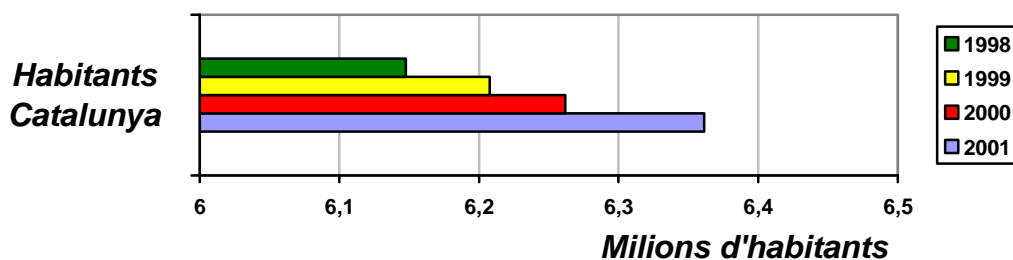
Municipi	Padró 1998	Padró 1999	Padró 2000	Padró 2001
Albinyana	1.184	1.296	1.380	1.570
Altafulla	2.778	2.955	3.111	3.329
Banyeres del Penedès	1.595	1.647	1.694	1.747
Bellvei	1.273	1.293	1.368	1.389
Bonastre	328	317	319	330
Calafell (Segur)	10.576	11.106	12.219	13.327
Creixell	1.565	1.664	1.837	2.110
El Catllar	1.945	2.120	2.363	2.544
El Vendrell	20.002	21.097	22.543	23.774
La Bisbal del Penedès	1.747	1.812	1.943	2.078
La Nou de Gaià	367	372	376	391
La Pobla de Montornès	1.204	1.256	1.336	1.495
La Riera de Gaià	877	955	970	1.005
L'Arboç	3.427	3.485	3.551	3.663
Llorenç del Penedès	1.460	1.513	1.575	1.647
Roda de Barà	2.978	3.150	3.361	3.598
Salomó	383	377	382	382
Sant Jaume dels Domenys	1.359	1.346	1.390	1.480
Santa Oliva	1.972	2.064	2.101	2.175
Torredembarra	9.554	10.090	10.581	11.090
Vespella de Gaià	172	179	205	204
Vila-seca (La Pineda)	12.498	12.756	13.133	13.420
Total	79.244	82.850	87.738	92.748

Gràfic 3. Evolució dels padrons municipals a l'àrea assignada a l'HSPST. (Font:IDESCAT)



Al gràfic 4, comprovem que l'augment de població a Catalunya en el mateix període de temps ha estat del 3,5 %.

Gràfic 4. Evolució nombre d'habitants a Catalunya. (Font: IDESCAT)



En la taula 5, veiem l'augment de l'aportació de la nostra població dins del còmput total de Catalunya en el període d'estudi.

Taula 5. Evolució de l'aportació de la població d'estudi al recompte de població de Catalunya. (Font: IDESCAT)

Padró	Padró 1998	Padró 1999	Padró 2000	Padró 2001
Catalunya	6.147.610	6.207.533	6.261.999	6.361.365
% respecte a Catalunya	1,29 %	1,33 %	1,40 %	1,46 %

4.1.1.2 Població pediàtrica menor de 3 anys empadronada

Segons dades de l'IDESCAT, el nombre de nens de menys de 3 anys assignats a les 5 ABS amb data 20 de maig del 2001 és de 2.772. A la taula 6 veiem les dades per municipis.

Taula 6. Padró municipal de nens menors de 3 anys a 30 de maig del 2001.

(Font: IDESCAT)

Població	Padró nens menors de 3 anys 2001
Albinyana	45
Altafulla	114
Banyeres del Penedès	48
Bellvei	44
Bonastre	7
Calafell (Segur)	376
Creixell	63
El Catllar	64
El Vendrell	776
La Bisbal del Penedès	52
La Nou de Gaià	14
La Pobla de Montornès	30
La Riera de Gaià	29
L'Arboç	119
Llorenç del Penedès	43
Roda de Barà	95
Salomó	4
Sant Jaume dels Domenys	36
Santa Oliva	49
Torredembarra	347
Vespella de Gaià	5
Vila-seca (La Pineda)	412
Total	2.772

4.1.2 Descripció de la població de gestants estudiades

Per tal de comprovar que realment la nostra població de gestants és representativa de les gestants de l'àrea d'estudi i de Catalunya recollim la informació de l'IDESCAT i del REDCB.

4.1.2.1 Indicadors de salut materno-infantil

Valorem els dos indicadors materno-infantils descrits.

4.1.2.1.1 Taxa de mortalitat infantil

La taxa de mortalitat infantil és un indicador de salut poblacional que mesura el nombre de nens morts abans de l'any de vida.

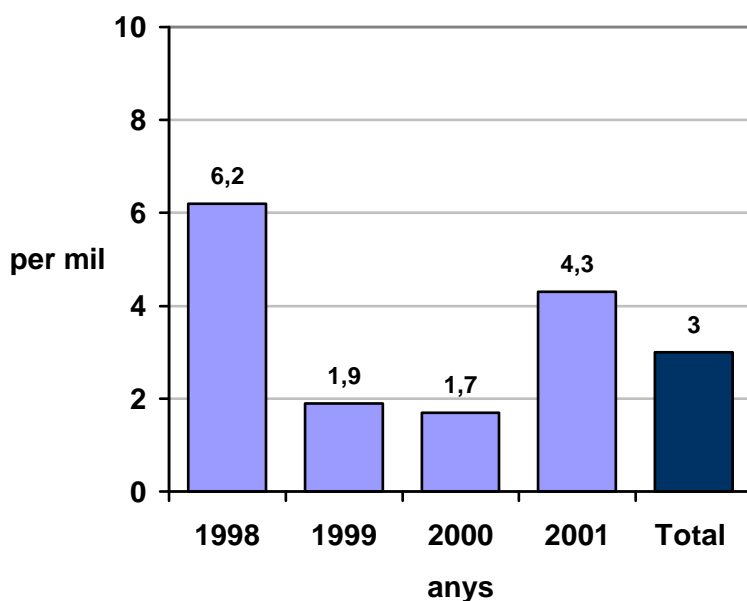
En la nostra població, la mortalitat infantil mitjana durant els anys 1998-2001 ha estat de 3,0 ‰ i presenta certes oscil·lacions anuals degut a tractar-se d'un volum reduït de població (taula 7 i gràfic 5) :

Taula 7. Taxa de mortalitat infantil per 1.000 durant a la població d'estudi.

(Font: elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

Anys	1998	1999	2000	2001	Total
Nadons morts de menys d'un any d'edat	2	1	1	1	5
Nascuts vius	322	536	591	232	1.691
Taxa mortalitat infantil	6,2	1,9	1,7	4,3	3,0

Gràfic 5. Taxa de mortalitat infantil per 1.000 a la població d'estudi. (Font: elaboració pròpia a partir de les HC consultades)



A Catalunya la mortalitat infantil mitjana durant el mateix període de temps ha estat de 3,7 ‰ (taula 8).

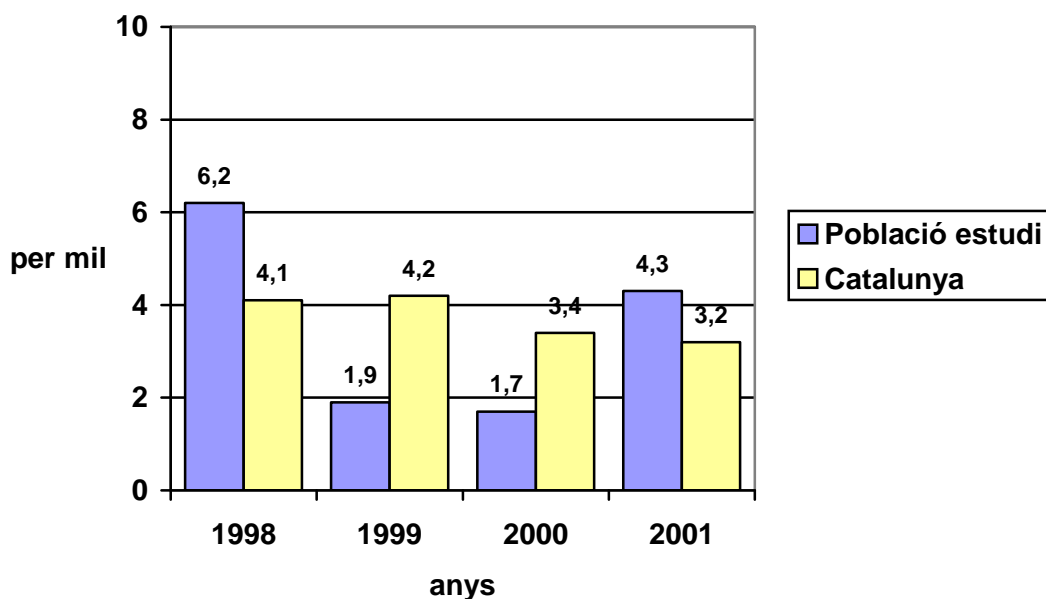
Taula 8. Taxa de mortalitat infantil per 1.000 a Catalunya. (Font: Registre de Mortalitat de Catalunya. DGRS)

Anys	1998	1999	2000	2001	Total
Taxa mortalitat infantil	4,1	4,2	3,4	3,2	3,7

En els següents gràfics 6 i 7 comparem la taxa de mortalitat infantil de la població d'estudi amb la de Catalunya:

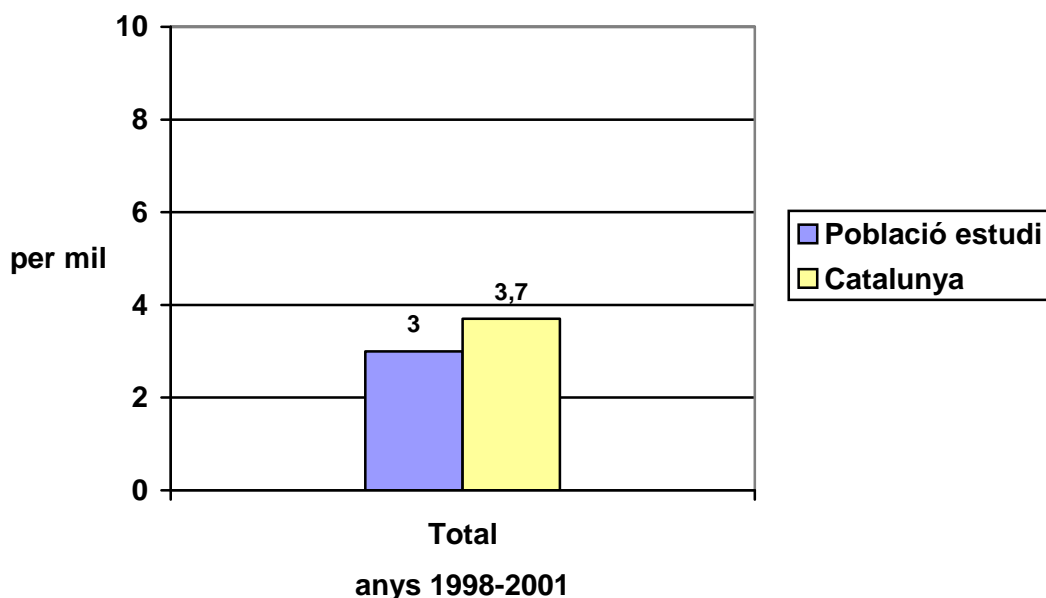
Gràfic 6. Taxa de mortalitat infantil per 1.000 anual a la població d'estudi i Catalunya.

(Font: Registre de Mortalitat de Catalunya. DGRS i elaboració pròpia a partir de les HC consultades)



Gràfic 7. Taxa de mortalitat infantil per 1.000 total a la població d'estudi i Catalunya.

(Font: Registre de Mortalitat de Catalunya. DGRS i elaboració pròpia a partir de les HC consultades)



En la comparació de la mortalitat infantil de la nostra població en la totalitat del període d'estudi amb la mortalitat infantil de Catalunya en el mateix període no es troben diferències significatives aplicant el test de la chi quadrat ($p=0,61$).

4.1.2.1.2 Taxa de mortalitat perinatal

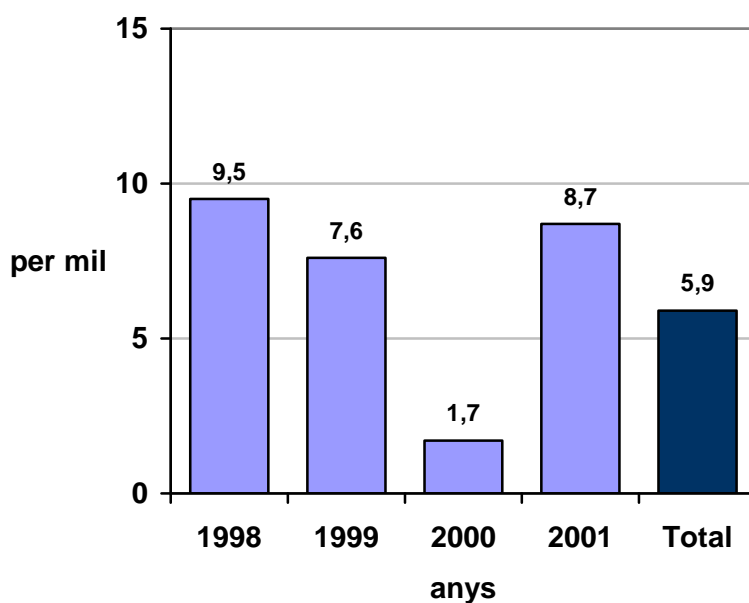
Aquest indicador de salut poblacional, és un bon indicador de l'atenció sanitària que rep una dona durant l'embaràs i el part, així com del nivell d'atenció sanitària que rep el nou-nat. La nostra taxa de mortalitat perinatal en tot el període d'estudi és de 5.9 ‰ i també presenta certes oscil·lacions pel volum reduït de la mostra (taula 9).

Taula 9. Taxa de mortalitat perinatal per 1.000 a la població d'estudi. (Font: elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

Anys	1998	1999	2000	2001	Total
Nascuts vius morts durant la primera setmana de vida	1	0	0	0	1
Nascuts vius	322	536	591	232	1.691
Nascuts morts	2	4	1	2	9
Taxa	9,2	7,4	1,7	8,5	5,9

El gràfic 8 mostra l'evolució de la taxa de mortalitat perinatal anual.

Gràfic 8. Taxa de mortalitat perinatal per 1.000 a la població d'estudi. (Font: elaboració pròpia a partir de les HC consultades)



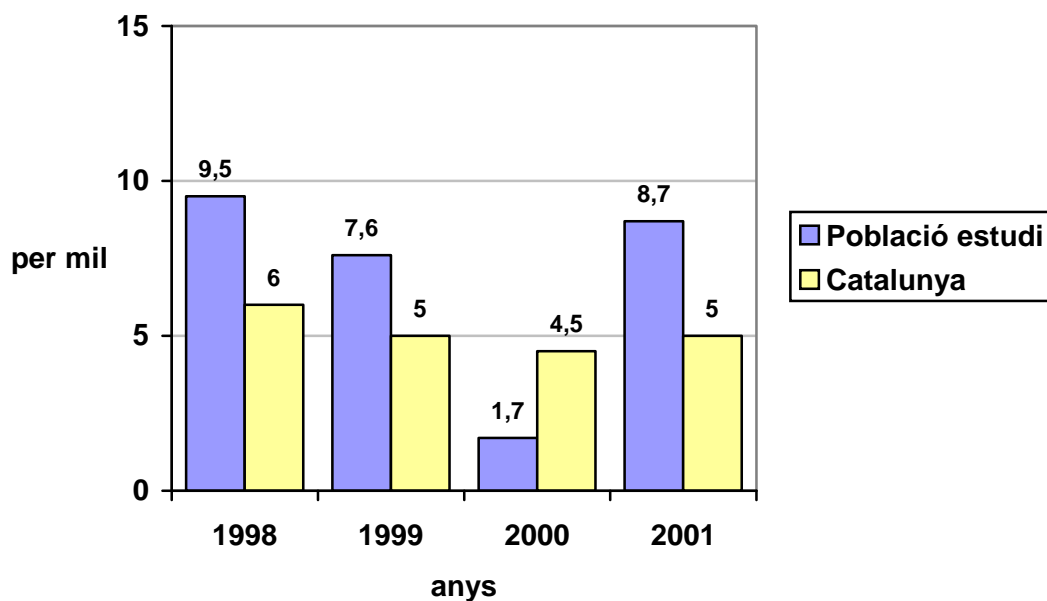
Les dades a Catalunya mostren una taxa de mortalitat perinatal del 5.1‰ per al mateix període (taula 10):

Taula 10. Taxa de mortalitat perinatal per 1.000 a Catalunya. (Font: Registre de Mortalitat de Catalunya. DGRS)

Anys	1998	1999	2000	2001	Total
Nascuts vius morts durant la primera setmana de vida	162	110	94	96	462
Nascuts vius	56.572	59.706	63.939	64.177	244.394
Nascuts morts	177	190	196	227	790
Taxa	6,0	5,0	4,5	5,0	5,1

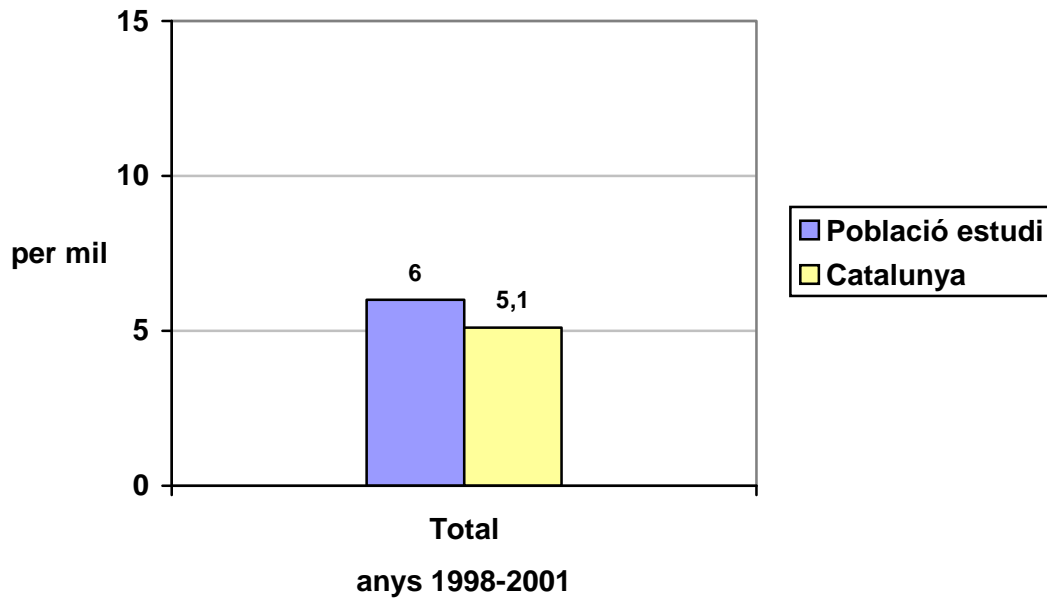
En els gràfics 9 i 10 comparem aquestes dades amb les de la nostra població.

Gràfic 9. Taxa de mortalitat perinatal per 1.000 anual a la població d'estudi i Catalunya
 (Font: Registre de Mortalitat de Catalunya. DGRS i elaboració pròpia a partir de les HC consultades)



Gràfic 10. Taxa de mortalitat perinatal per 1.000 total a la població d'estudi i Catalunya

(Font: Registre de Mortalitat de Catalunya. DGRS i elaboració pròpia a partir de les HC consultades)



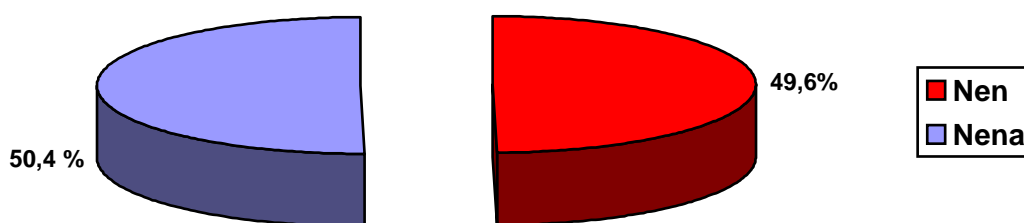
Aplicant el test de la chi quadrat, no es troben diferències significatives entre la mortalitat infantil observada en la nostra població i l'esperada en base a la mortalitat perinatal global de Catalunya amb una $p=0,64$.

4.1.2.2 Dades obstètriques. Anàlisi descriptiva dels naixements

4.1.2.2.1 Sexe dels nadons

La distribució de la variable sexe del nadó en la nostra població es veu en el gràfic 11:

Gràfic 11. Distribució dels nadons per sexe a la població d'estudi. (Font: elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

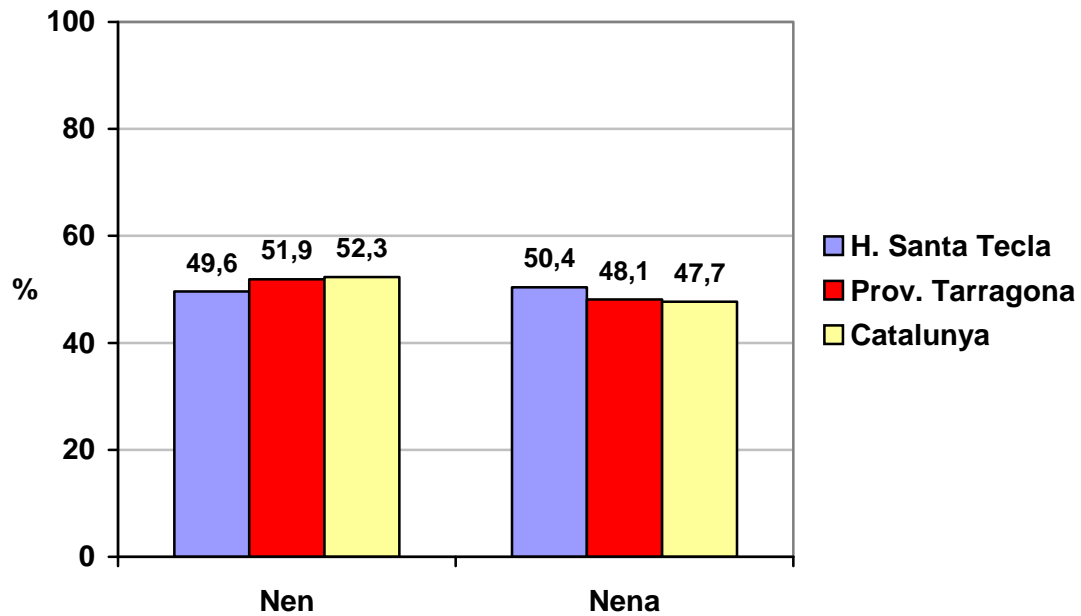


Seguidament comparem la distribució de la variable sexe del nadó a la nostra població amb la distribució a la província de Tarragona i a la de tot Catalunya (taula 11 i gràfic 12).

Taula 11. Distribució dels nadons per sexe a la població d'estudi, província de Tarragona i Catalunya. (Font: Registre de salut materno-infantil de la DGSP i elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

	Població estudi		Província Tarragona		Catalunya	
	N	%	N	%	N	%
Nen	837	49,6	6.495	51,9	94.532	52,3
Nena	850	50,4	6.017	48,1	86.094	47,7
Total	1.687	100	12.512	100	180.626	100

Gràfic 12. Distribució dels nadons per sexe a la població d'estudi, província de Tarragona i Catalunya. (Font: Registre de salut materno-infantil de la DGSP i elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

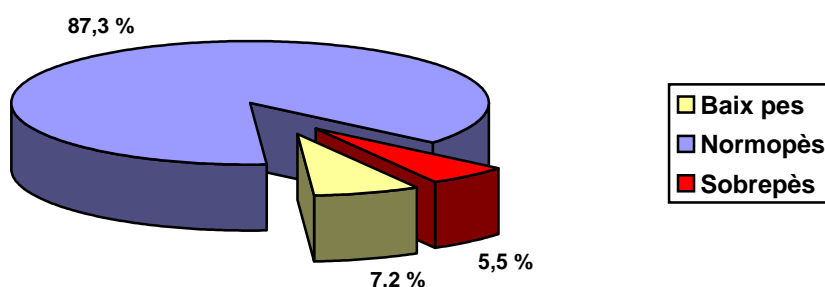


Aplicant el test de la chi quadrat no s'han trobat diferències estadísticament significatives respecte a Tarragona ($p > 0,1$) ni a Catalunya ($p > 0,05$)

4.1.2.2 Pes dels nadons

El pes del nadó en néixer ha presentat en la nostra població una mitjana de 3237 g amb un rang de 970- 5.300 g i una desviació típica de 523 g. La distribució del pes del nadó en la nostra població es mostra en el gràfic 13.

Gràfic 13. Distribució dels nadons pel seu pes al néixer a la població estudi. (Font: elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

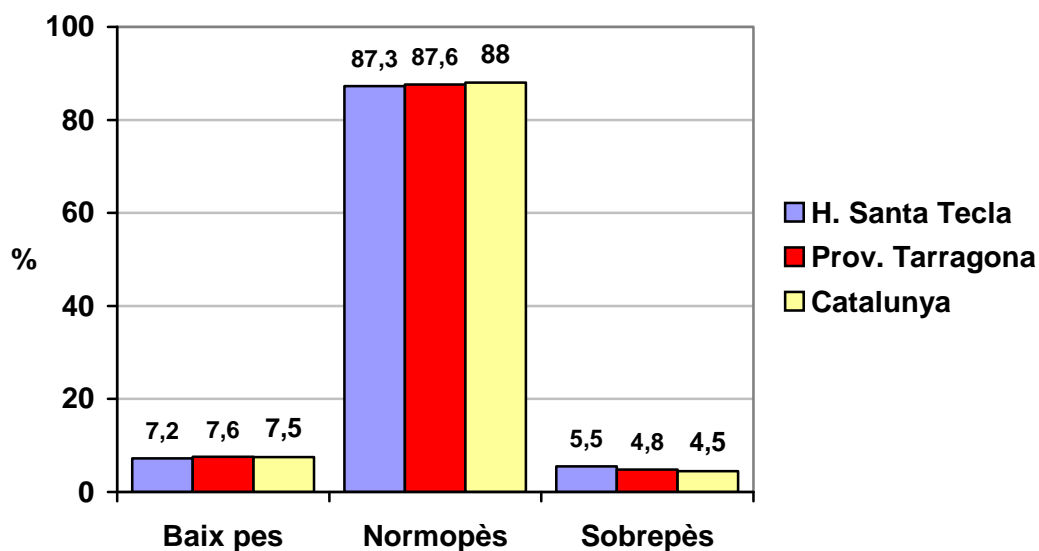


A la taula 12 i el gràfic 14, comparem la distribució del pes al néixer a la nostra població amb la distribució a la província de Tarragona i a la de tot Catalunya

Taula 12. Distribució dels nadons pel seu pes al néixer durant els anys 1998-2001 a la població d'estudi, província de Tarragona i Catalunya. (Font: Registre de salut materno-infantil de la DGSP i elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

	Població estudiada		Província Tarragona		Catalunya	
	N	%	N	%	N	%
Baix pes	119	7,2	946	7,6	13.457	7,5
Normopès	1.441	87,3	10.946	87,6	158.463	88,0
Sobrepès	91	5,5	595	4,8	8.039	4,5
Total	1.551	100	12.487	100	179.959	100

Gràfic 14. Distribució dels nadons pel seu pes al néixer durant els anys 1998-2001 a la població d'estudi, província de Tarragona i Catalunya. (Font: Registre de salut materno-infantil de la DGSP i elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

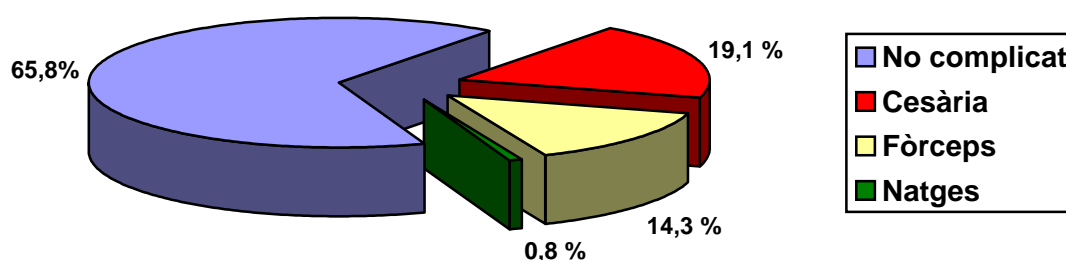


Hem aplicat el test de la chi quadrat i no hem trobat diferències estadísticament significatives respecte a Tarragona ($p > 0,1$), mentre que a Catalunya no trobem diferències en els grups de baix pes i normopès, però si trobem diferència significativa en el grup de sobrepès ($P 0,035$).

4.1.2.2.3 Tipus de part

La distribució de la variable tipus de part de la nostra població es pot veure en el gràfic 15.

Gràfic 15. Distribució dels nadons pel tipus de part durant els anys 1998-2001 a la població d'estudi. (Font: elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

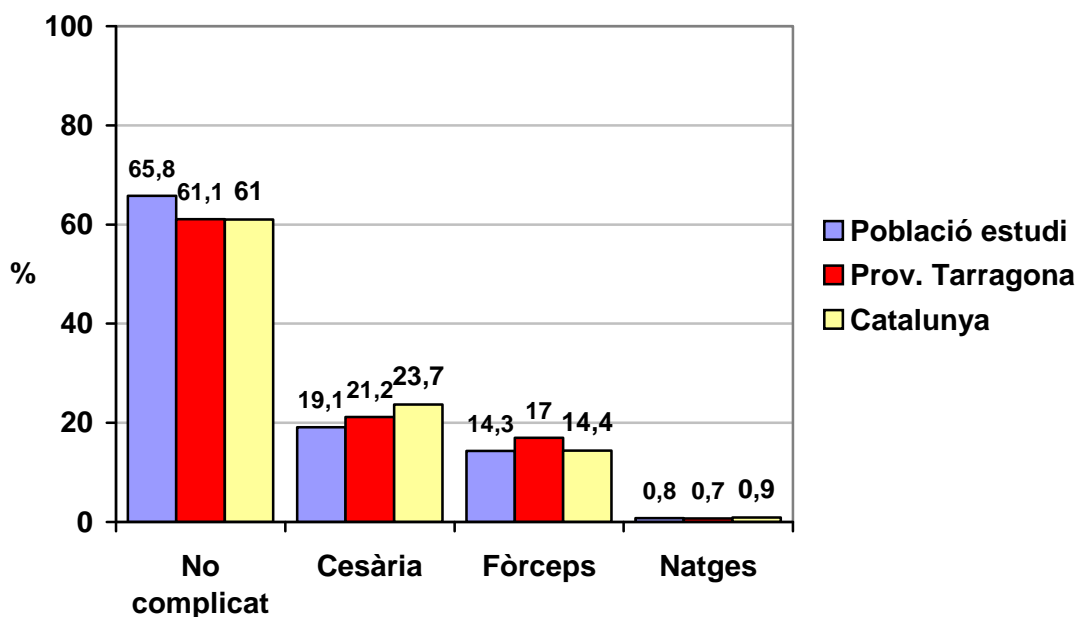


A la taula 13 i gràfic 16 comparem la distribució de la variable tipus de part a la població estudi amb la distribució a la província de Tarragona i a la de tot Catalunya.

Taula 13. Distribució dels nadons pel tipus de part durant els anys 1998-2001 a la població d'estudi, província de Tarragona i Catalunya. (Font: Registre de salut materno-infantil de la DGSP i elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

	Població estudi		Província Tarragona		Catalunya	
	N	%	N	%	N	%
No complicat	1.095	65,8	7.352	61,1	105.687	61,0
Cesària	317	19,1	2.551	21,2	41.019	23,7
Fòrceps	237	14,3	2.048	17,0	25.004	14,4
Natges	14	0,8	87	0,7	1.504	0,9
Total	1.663	100	12.038	100	173.214	100

Gràfic 16. Distribució percentual dels diferents tipus de part durant els anys 1998-2001 a la població d'estudi, província de Tarragona i Catalunya. (Font: Registre de salut materno-infantil de la DGSP i elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

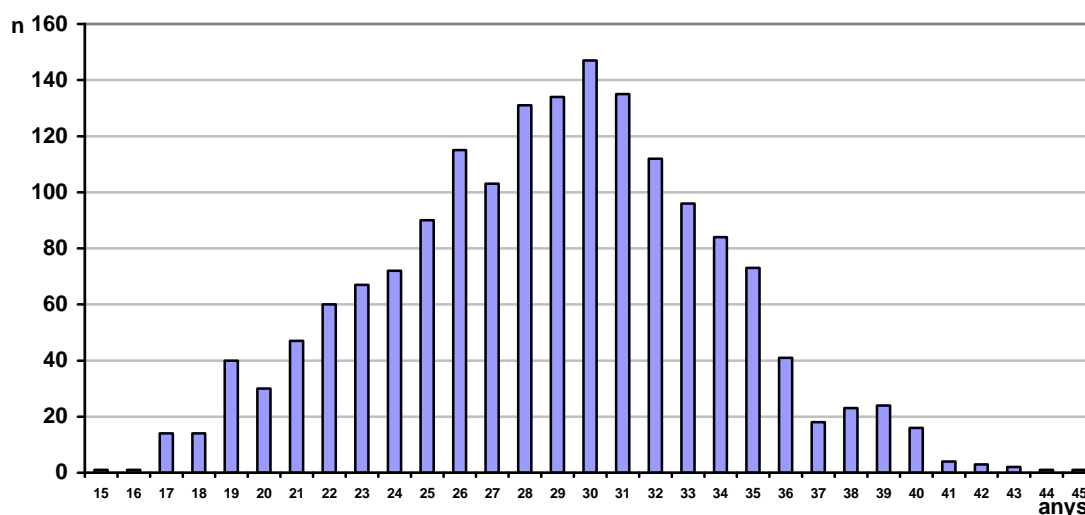


S'observa una tendència a un nombre menor de parts per cesària en la nostra població respecte a la província de Tarragona i la totalitat de Catalunya i a un nombre menor de fòrceps respecte a Tarragona però aplicant el test de la chi quadrat, aquestes diferències no son estadísticament significatives, a excepció dels parts no complicats que han estat significativament més freqüents en la nostra població ($P < 0.05$).

4.1.2.2.4 Edat materna

La mitjana de l'edat materna de la població estudiada en el moment de fer el cribratge de segon trimestre és de 28,7 anys, amb una desviació estàndard es de 5,0 anys. La mediana és de 29 anys i la moda de 30 anys. El rang és de 30 anys amb una edat mínima de 15 anys i una edat màxima de 45 anys. La distribució de l'edat materna a la nostra població es veu al gràfic 17:

Gràfic 17. Distribució de l'edat materna a la població d'estudi. (Font: elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

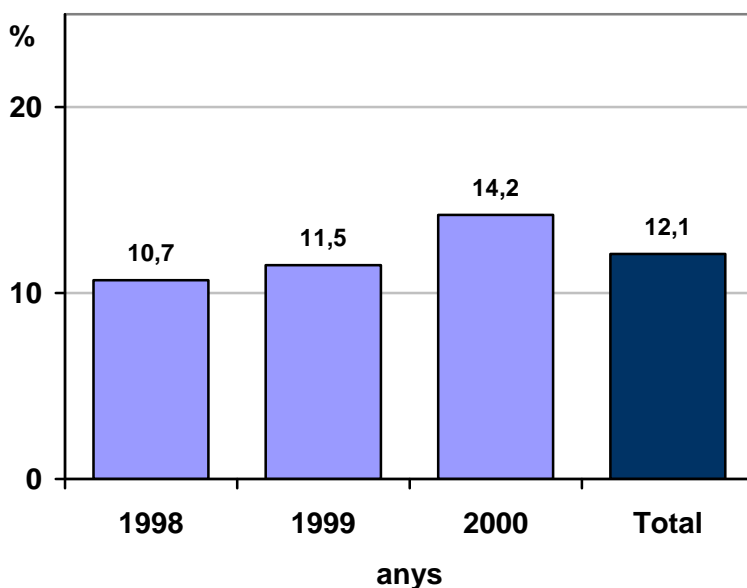


A la població estudiada la proporció de gestants de 35 o més anys d'edat és del 12,1%, proporció que ha anat augmentant des del 10,7 % l'any 1998 fins al 14,2 % l'any 2000. A la taula 14 i gràfic 18 es recullen aquestes dades.

Taula 14. Proporció de fills de mares amb edat igual o superior a 35 anys respecte al total a la població d'estudi. (Font: elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

	Fills mares > 34 anys	Total nascuts	%
1998	61	570	10,7
1999	64	557	11,5
2000	81	570	14,2
Total	206	1.697	12,1

Gràfic 18. Evolució del percentatge d'edat materna igual o superior a 35 anys en el moment de fer l'ecografia durant els 1998-2000 a la població d'estudi. (Font: elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

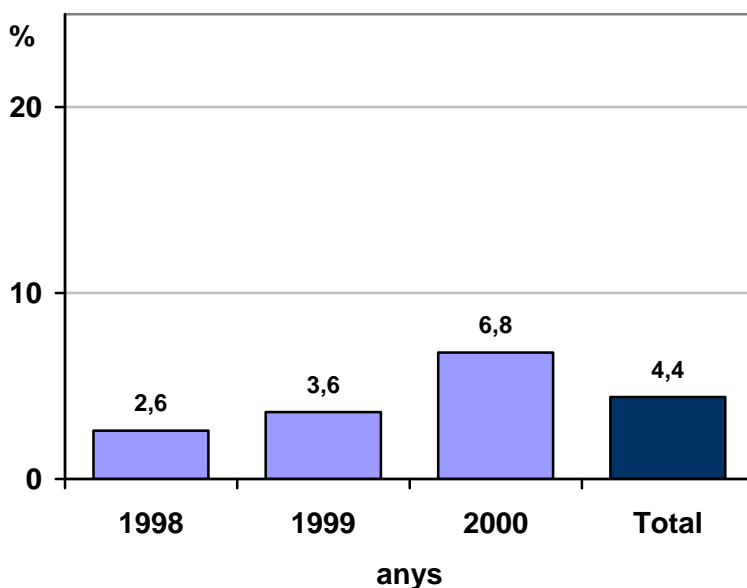


El percentatge d'edat materna igual o superior a 38 anys en la població d'estudi és del 4,4%, amb un augment al llarg del període d'estudi des d'un 2,6% (1998) fins al 6,8% (2000) (recordem que es l'edat a partir de la que actualment a Catalunya s'ofereix la pràctica d'una prova invasiva per a determinació del cariotip). Veiem les dades a la taula 15 i al gràfic 19:

Taula 15. Proporció de fills de mares amb edat igual o superior a 38 anys respecte al total a la població d'estudi. (Font: elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

	Fills mares > 37 anys	Total nascuts	%
1998	15	570	2,6
1999	20	557	3,6
2000	39	570	6,8
Total	74	1.697	4,4

Gràfic 19. Evolució del percentatge d'edat materna igual o superior a 38 anys a la població estudi durant els anys 1998-2000. (Font: elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

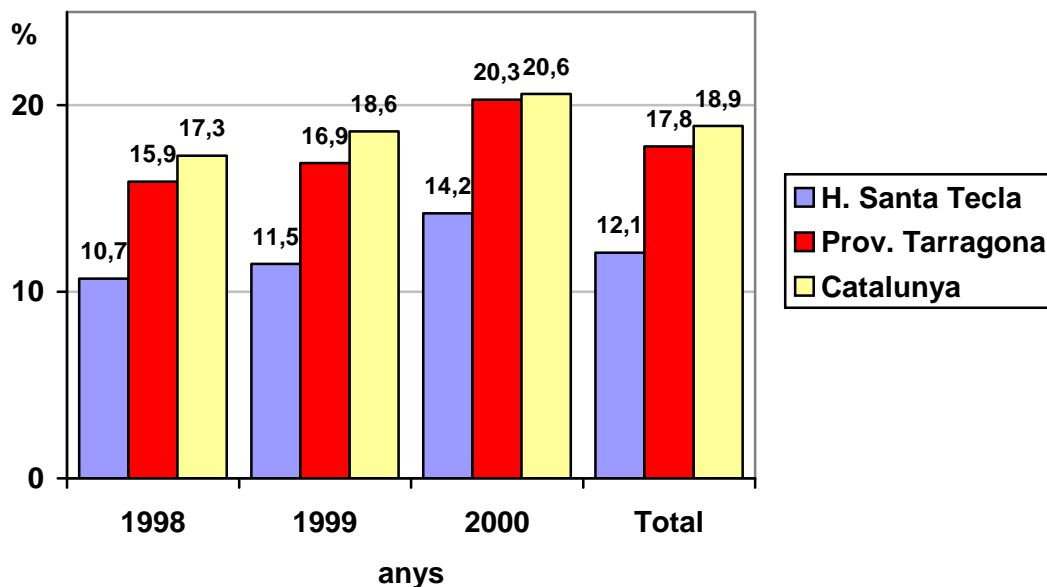


La proporció de mares amb edat igual o superior als 35 anys al moment del part ha anat augmentant a la nostra població i a la població de la província de Tarragona i resta de Catalunya. A la província de Tarragona, aquest percentatge ha augmentat des del 15,8 % l'any 1998, fins al 20,3 % l'any 2000. A Catalunya l'augment ha estat des del 17,3 % (1998) fins al 20,6 % (2000) tal com es recull a la taula 16 i gràfica 20.

Taula 16. Proporció de fills de mares amb edat igual o superior a 35 anys respecte al total a la població d'estudi, província de Tarragona i Catalunya. (Font: Registre de salut materno-infantil de la DGSP i elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

	Població estudiada		Província Tarragona		Catalunya	
	N	%	N	%	N	%
1998	61/570	10,7	623/3.934	15,9	9.510/54.862	17,3
1999	64/557	11,5	669/3.950	16,9	10.657/57.533	18,6
2000	81/570	14,2	902/4.440	20,3	12.647/61.303	20,6
Total	206/1.697	12,1	2.194/12.324	17,8	32.814/173.638	18,9

Gràfic 20. Distribució percentual de nadons fills de mares amb edat igual o superior a 35 anys durant els anys 1998-2000 a la població d'estudi, província de Tarragona i Catalunya. (Font: Registre de salut materno-infantil de la DGSP i elaboració pròpia a partir de les HC consultades)



Aplicat el test de la chi quadrat, l'edat materna de la població estudi ha resultat significativament més baixa que la de la província de Tarragona i que la de la totalitat de Catalunya.

4.2 Proves de diagnòstic prenatal

4.2.1 Cribratge bioquímic de T21 i DTN

Entre el 17 de novembre de 1997 i el 16 de novembre del 2000 es van realitzar 1.397 cribratges bioquímics de segon trimestre (Diagrama 3).

4.2.1.1 Oferiment del cribratge bioquímic

Ja hem esmentat que el cribratge bioquímic, a diferència de l'ecografia de les 20 setmanes no s'ofereix a totes les gestants que arriben al control d'embaràs a temps per a la seva realització, sinó només quan la gestació és única, l'edat materna inferior als 38 anys i en absència de factors de risc d'anomalia cromosòmica.

4.2.1.1.1 Exclusions del cribratge bioquímic per gestació bessonera

En la població estudiada hi ha 48 fetus que corresponen a 24 gestacions bessoneres en les quals no s'ha ofert el cribratge bioquímic, donada la baixa sensibilitat i especificitat que s'obté en aquestes gestacions

4.2.1.1.2 Exclusions del cribratge bioquímic per edat materna avançada

Hi ha 79 embarassades (4,6 % de 1.699) que s'han realitzat l'ecografia de les 20 setmanes, en què l'edat materna era igual o superior a 38 anys a la data probable de part, en què se'ls va oferir directament una prova invasiva sense practicar-se el cribratge bioquímic. De tota manera, en 10 gestants d'edat materna avançada (13,2 % de les majors de 37 a. i 0,6 % del total) van optar pel cribratge bioquímic, ja que volien prendre la decisió de realitzar una prova invasiva en funció del resultat del cribratge. Així, el nombre d'exclusions per edat materna avançada ha estat només de 69 (4,1 % de les 1.699 gestacions).

4.2.1.1.3 Exclusions per antecedents d'anomalia cromosòmica en gestació prèvia

Hi ha 5 gestants (0,29 %) que van presentar una indicació de biòpsia corial per antecedent d'anomalia cromosòmica documentada en gestació prèvia.

4.2.1.1.4 Renúncia informada voluntària a la realització del cribratge bioquímic

En 15 (0,9 % dels 1.699) casos la gestant va renunciar a la realització del cribratge bioquímic perquè no pensava prendre cap decisió en funció del resultat. Aquestes gestants, en no acceptar la realització del cribratge no compleixen tots els criteris d'inclusió.

4.2.1.1.5 Població que compleix els criteris d'inclusió d'oferiment del cribratge bioquímic

Del total de 1.721 gestants que van entrar en contacte amb la nostra Unitat, 1.584 (92%) gestants complien els criteris del SCS per a oferiment del cribratge bioquímic (diagrama 3).

4.2.1.1.6 Cobertura del cribratge bioquímic

Hi ha 187 gestants (11,8 % de les 1.584) que complien criteris per realitzar-se el cribratge bioquímic i no se l'han fet per diversos motius:

- Primera Visita gestacional després de les 17 setmanes
- mal control de la gestació
- no van anar a fer l'extracció de sang el dia indicat, ...

Finalment doncs, el cribratge bioquímic es va realitzar en 1.397 gestacions de les 1.584 que tenien indicació, resultant en una cobertura del 88,2 % de les gestacions.

4.2.1.1.7 Seguiment postnatal del cribratge bioquímic de T21 i DTN obert

Les dades postnatsals per a les dues patologies que es cerquen en el cribratge bioquímic (T21 i DTN obert) s'ha aconseguit en 1.370 fetus per als DTN oberts i en

1.372 fetus per a la T21. Això suposa un seguiment del 98,1 % per als DTN oberts i del 98,2 % per a la T21 sobre el total de cribratges bioquímics realitzats.

El diferent nombre de nadons seguits per al diagnòstic de DTN oberts i per a T21, s'explica perquè 2 nadons en què no tenim coneixement de l'exploració pediàtrica neonatal, es van fer un cariotip que va excloure la T21.

4.2.1.1.8 Seguiment pediàtric fins a l'any del cribratge bioquímic de T21 i DTN obert

S'ha aconseguit un seguiment pediàtric fins a l'any de vida en 1.274 nadons dels que s'havien realitzat el cribratge bioquímic, resultant en una taxa de seguiment a l'any de vida del 91,2 %.

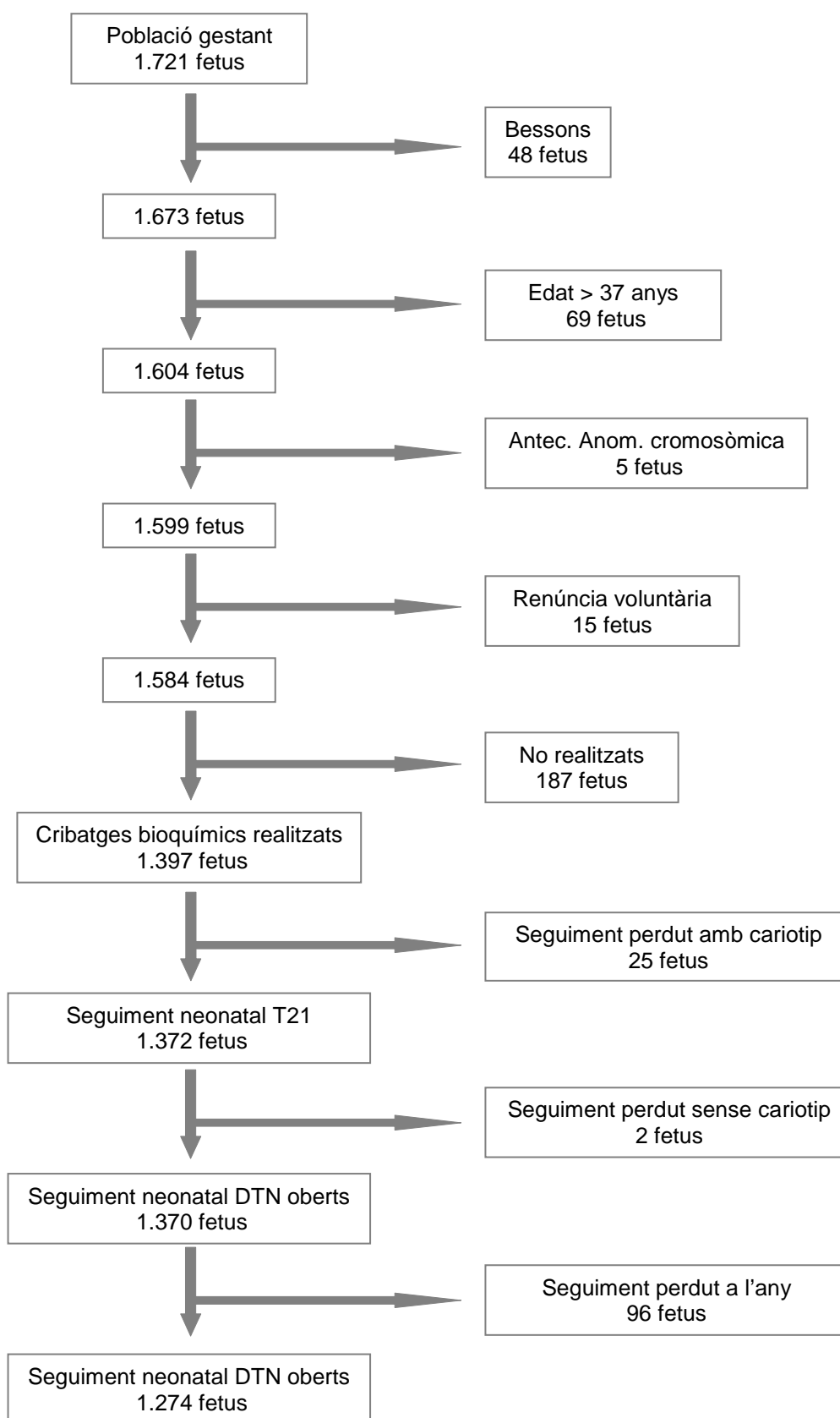
4.2.1.1.9 Gestants que han realitzat el cribratge bioquímic i que posteriorment no han realitzat l'ecografia de les 20 setmanes a la nostra UDP

Hi ha un total de 71 gestants (4,5 % de 1397) que només s'han realitzat el cribratge bioquímic per a diagnòstic de T21 i DTN i que posteriorment ja no s'han realitzat l'ecografia de les 20 setmanes en la nostra UDP. Els motius són:

- ILE després de la confirmació diagnòstica d'una anomalia cromosòmica o DTN "sospiats" en el cribratge bioquímic
- avortament espontani entre la setmana 15 i 19 de gestació
- l'ecografia s'ha realitzat en un altre centre en l'àmbit públic o privat
- gestacions mal controlades en què no s'ha fet l'ecografia.

Al diagrama 3 es veu quin ha estat el flux del cribratge bioquímic a la població estudiada.

Diagrama 3. Diagrama de flux del cribratge bioquímic de T21 i DTN obert



4.2.1.2 Resultats del cribratge bioquímic de T21 i DTN oberts

Comentarem a continuació els resultats dels 1397 cribratges bioquímics de segon trimestre realitzats:

4.2.1.2.1 Dades descriptives

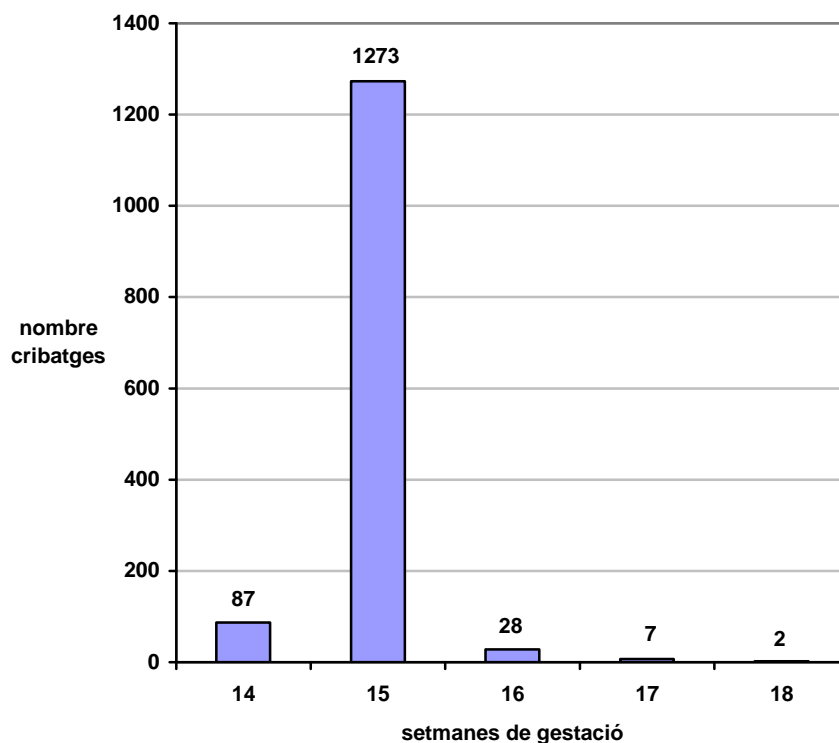
4.2.1.2.1.1 Setmanes de gestació en el moment de l'extracció

Aquesta és la distribució per setmana de gestació:

- Setmana 14: 87 cribratges
- Setmana 15: 1237 cribratges
- Setmana 16: 28 cribratges
- Setmana 17: 7 cribratges
- Setmana 18: 2 cribratges

Per acord previ amb el laboratori del nostre Hospital, tots els cribratges s'havien de realitzar preferentment a la setmana 15, i només una petita proporció (124 gestacions que suposa el 8,9 %) es van realitzar fora d'aquesta setmana gestacional degut a impossibilitats d'agenda de la gestant o per consulta tardana posteriorment a les 15 setmanes. Al gràfic 21 es representa la distribució de les gestants segons la setmana d'extracció.

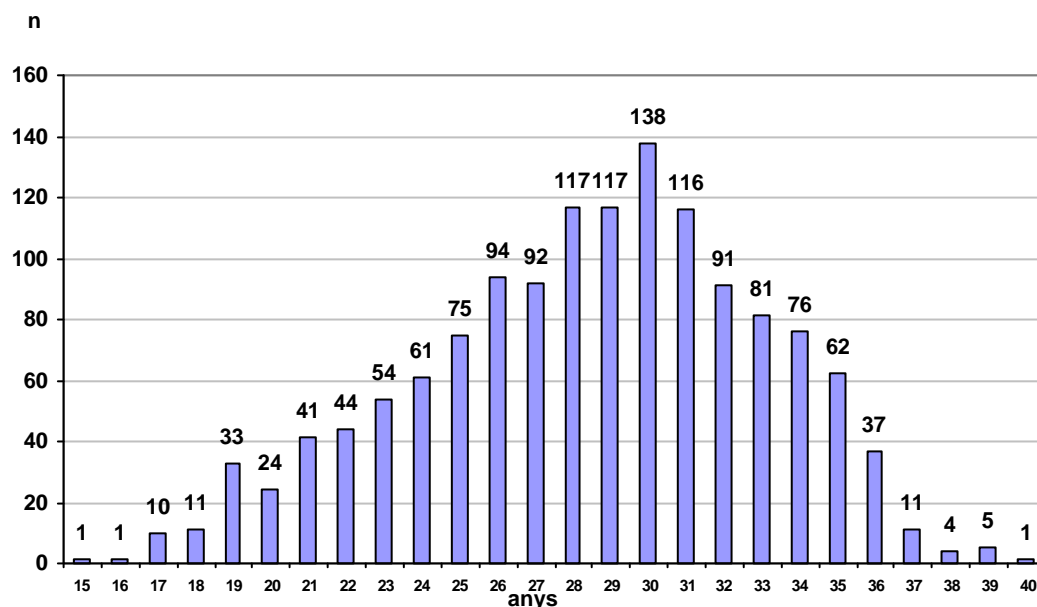
Gràfic 21. Setmanes de gestació en el moment de l'extracció. (Font: base de dades del cribratge bioquímic del laboratori de l'HSPST)



4.2.1.2.1.2 Edat materna en el moment de l'extracció

El rang de les gestants a les que s'ha realitzat el cribratge bioquímic ha estat entre 15 i 40 anys. La mitjana és de 27,5 anys. La mediana és de 29 anys. La moda és de 30 anys. Al gràfic 22 veiem la distribució per edat materna en el moment de l'extracció:

Gràfic 22. Edat materna en el moment de l'extracció en el moment de l'extracció. (Font: base de dades del cribratge bioquímic del laboratori de l'HSPST)



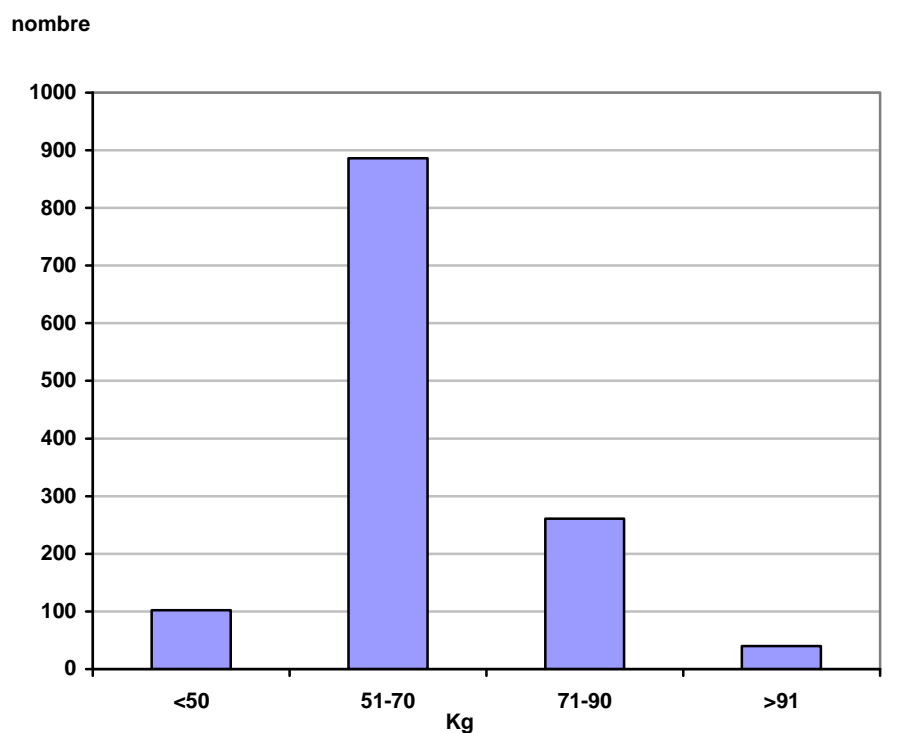
S'ha de tenir en compte que a la majoria de gestants de 38 o més anys no se'ls va oferir el cribratge bioquímic, a causa de l'edat materna avançada.

4.2.1.2.1.3 Pes matern en el moment de l'extracció

La majoria de gestants presentaven un normopès amb una mitjana de 64,3 Kg i un rang entre 39,2 i 140 Kg. La mediana ha estat de 62 Kg. La distribució de la població cribada respecte a aquesta variable ha estat la següent (gràfic 23):

- Baix pes (< 50 Kg): 102
- Normopès (51-70 Kg): 886
- Sobrepès (71-90 Kg): 261
- Obesitat (>91 Kg): 40
- Pes no disponible : 108

Gràfic 23. Pes matern en gestants en el moment de l'extracció. (Font: base de dades del cribratge bioquímic del laboratori de l'HSPST)



4.2.1.2.1.4 Valors de l'AFP

La mitjana de totes les determinacions d'AFP és 1,20. La mediana d'AFP és 1,14 MoM. La diferència entre ambdós paràmetres és degut possiblement a l'existència de valors extremadament alts en gestacions amb DTN o mals resultats perinatal

4.2.1.2.1.5 Valors de la β -HCG

La mitjana de totes les determinacions de β -HCG és 1,30. La mediana és de 1,10 ja que exclou la influència dels valors més extrems.

4.2.1.2.2 Cribratge bioquímic de DTN oberts

Després de convertir les unitats de l'AFP en MoM (Múltiples de la Medina) s'han obtingut els següents resultats (Diagrama 4):

4.2.1.2.2.1 Risc Baix DTN (< 2,0 MoM AFP)

En 1324 gestacions (94,8 %) els valors de l'AFP per la seva edat gestacional s'han situat per sota de les 2,0 MoM AFP. Aquest grup de gestants contenia un cas de DTN obert.

4.2.1.2.2.2 Risc moderat DTN ($\geq 2,0$ i < 3,0 MoM AFP)

En 55 gestacions (3,9 %) els valors de l'AFP es van situar entre 2,0 MoM i 3,0 MoM. En aquest grup de gestacions no s'ha diagnosticat cap cas de DTN obert.

4.2.1.2.2.3 Risc alt per DTN ($\geq 3,0$ MoM AFP)

En 18 gestacions (1,3 %) els valors de l'AFP superaven 3,0 MoM AFP. En 6 fetus d'aquest grup es va diagnosticar un DTN obert : 2 acranis i 4 mielomeningocele. Els valors absoluts d'AFP i els MoM d'AFP estan detallats a la següent taula 17.

Taula 17. Valors d'AFP i de la MoM AFP en els casos diagnosticats de DTN obert. (Font: elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

Cas	AFP (ng/mL)	MoM AFP	Anomalia morfològica
1	241	9,06	Mielomeningocele
2	284	9,0	Acrani
3	210	6,24	Acrani
4	149	5,38	Mielomeningocele
5	93	4,20	Mielomeningocele
6	100	3,42	Mielomeningocele

En els altres 12 casos de risc alt per a DTN obert se'n va descartar la presència per ecografia i amniocentesi.

4.2.1.2.3 Resultats perinatals en les gestants amb una AFP elevada sense DTN obert

4.2.1.2.3.1 Gestants amb $\geq 2,0$ i $< 3,0$ MoM AFP

En aquest subgrup de risc moderat que inclou 55 gestacions, on no hi havia cap DTN obert, 7 fetus han presentat uns resultats perinatals desfavorables:

- 1 Hidrocefàlia amb Sd. Dandy-Walker (ILE)
- 1 amniorrexis espontània a les 20 s amb seqüència oligoamnis (ILE)
- 3 parts prematurs (30, 33 i 35 setmanes)
- 1 Despreniment Placenta
- 1 hèrnia diafragmàtica no diagnosticada prenatalment.

Així el VPP de resultat perinatal desfavorable en aquest grup ha estat de 12,7 %.

4.2.1.2.3.2 Gestants amb $\geq 3,0$ MoM AFP

En 6 de les 12 gestacions amb AFP elevada per sobre de 3,0 MoM sense un DTN fetal (falsos positius per a la detecció de DTN) han presentat uns resultats perinatals adversos, que es descriuen a la taula 18.

Taula 18. Mals resultats perinatals en gestants amb $\geq 3,0$ MoM AFP i sense DTN obert.
(Font: elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

Cas	AFP (ng/mL)	MoM AFP	Anomalia morfològica
1	267,0	9,00	RCIU
2	229,3	7,81	Sd. Turner (45,X)
3	106,9	3,94	RCIU
4	104,3	3,93	Èxitus intrauterí (RCIU sever)
5	75,6	3,46	Preeclàmpsia
6	71,7	3,20	Hernia Diafragmàtica amb èxitus neonatal

RCIU: restricció de creixement intrauterí

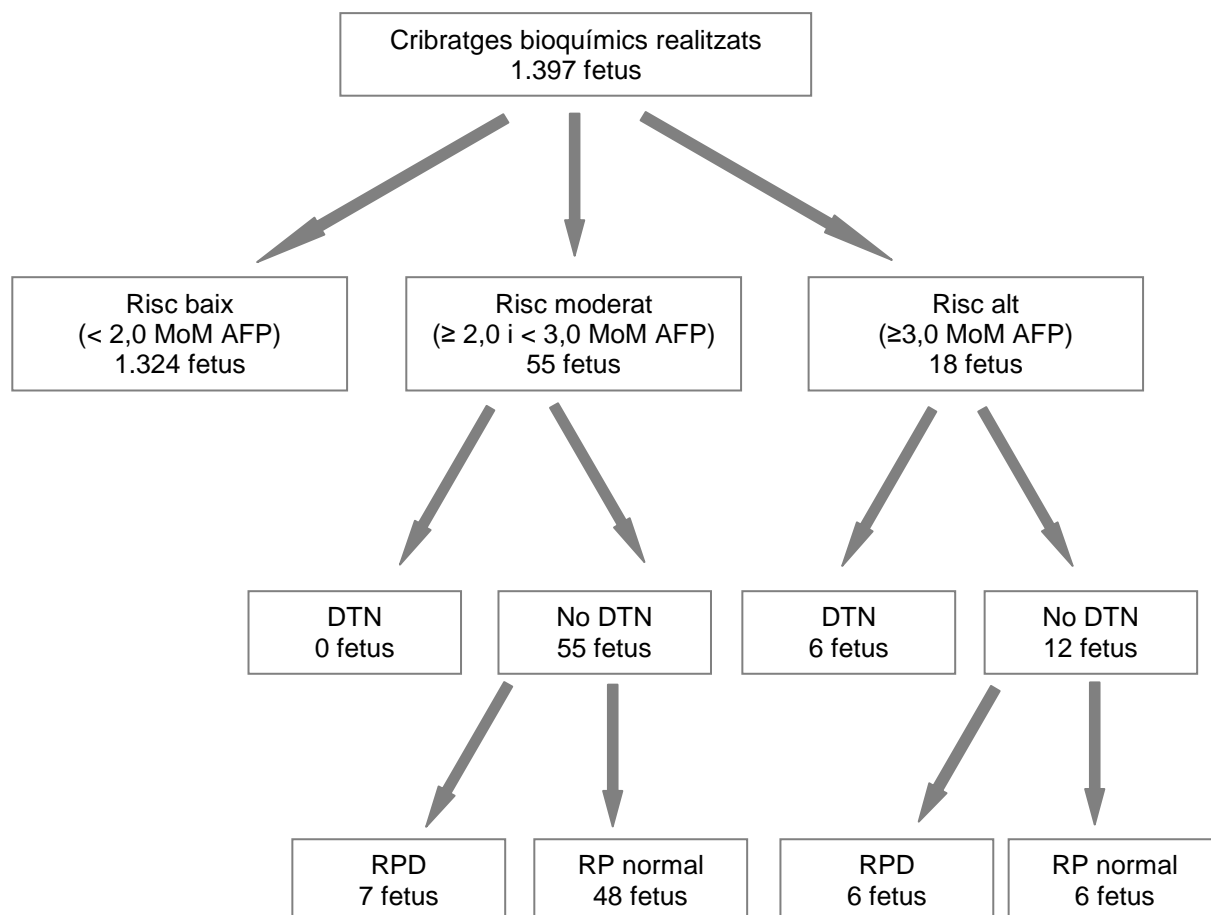
Els altres 6 fetus van néixer a terme sense incidències. S'ha de mencionar que un d'aquests fetus en l'exploració neonatal inicial presentava una asimetria cranio-facial que posteriorment no s'ha confirmat (7,64 MoM AFP) i un altre ha presentat un retard motriu a l'exploració pediàtrica a l'any (6,78 MoM AFP).

De manera que en aquest grup de gestants amb $>3,0$ MoM d'AFP hem trobat 6 fetus amb evolució desfavorable (d'un total de 12), és a dir que el grup de falsos positius

per a DTN, conegut com a “AFP elevada inexplicada” presenta un VPP de mals resultats perinatals del 50 %.

Si hi sumem els casos en què s'ha diagnosticat un DTN, en total el grup de risc alt de DTN ($\geq 3,0$ MoM) presenta un VPP de mals resultants obstètrics del (12 de 18) 66,7 %.

Diagrama 4. Resultats cribratge bioquímic dels DTN oberts



MoM AFP- múltiples de la mediana de l'Alfafetoproteïna

DTN- DTN obert

RPD- Resultats perinatals desfavorables

RP- Resultats perinatals

4.2.1.2.4 Cribratge bioquímic de T21

El càlcul informàtic de l'índex de risc de la T21 ens ha permès diferenciar les gestacions en 2 grups (Diagrama 5):

4.2.1.2.4.1 Població de baix risc de T21

En 1257 gestacions l'índex de risc ha estat menor a 1/270 (és a dir amb un denominador major a 270) que representa el 90 % de la població cribada. Aquestes gestants han estat informades del seu baix risc de tenir una T21 i se'ls hi ha explicat la conveniència de realitzar l'ecografia morfològica fetal de les 20 setmanes per completar el protocol de defectes congènits.

4.2.1.2.4.2 Població d'alt risc de T21

Hi ha hagut 140 gestants amb un índex de risc igual o superior a 1/270 (és a dir amb un denominador igual o menor a 270) que representa el 10,0 % de la població cribada. Donat el pes de l'edat materna en el càlcul del risc, hem diferenciat els falsos positius segons les gestants tinguin 35 o més anys o menys de 35 anys. En el primer grup els falsos positius han pujat al 29,2 %, mentre que en les menors de 35 anys han estat el 8,2 %. Aquestes gestants han estat informades del seu risc de tenir una T21 i se'ls hi ha ofert la pràctica d'una amniocentesi per determinar el cariotip fetal. D'aquestes, 16 gestants (11,43 %) van renunciar voluntàriament a la pràctica d'un procediment invasiu. A més una gestant (0,7%) ha estat il·localitzable i no se li ha pogut oferir la pràctica d'una amniocentesi per trobar-se fora del nostre país. Així doncs es van realitzar 123 amniocentesis per un índex d'alt risc al cribatge bioquímic.

Els resultats dels cariotips, els avaluarem quant confrontem els resultats de les proves de cribatge prenatal amb els resultats neonatals.

4.2.1.2.4.2.1 Cariotips de T21

S'han diagnosticat per amniocentesi 2 T21. El valor numèric de l'índex de risc en aquestes dues gestants va ser de 1/22 i de 1/14.

4.2.1.2.4.2.2 Cariotips normals

Es van obtenir 118 cariotips normals: 67 fetus 46,XX (57,1%) i 51 fetus 46,XY (42,9%).

4.2.1.2.4.2.3 Altres anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica

S'ha diagnosticat una Síndrome de Turner per una valor anormalment alt d'AFP. No s'ha detectat cap trisomia 18 considerant valors de β -HCG <0,20 MoM.

4.2.1.2.4.2.4 Altres anomalies cromosòmiques sense rellevància clínica

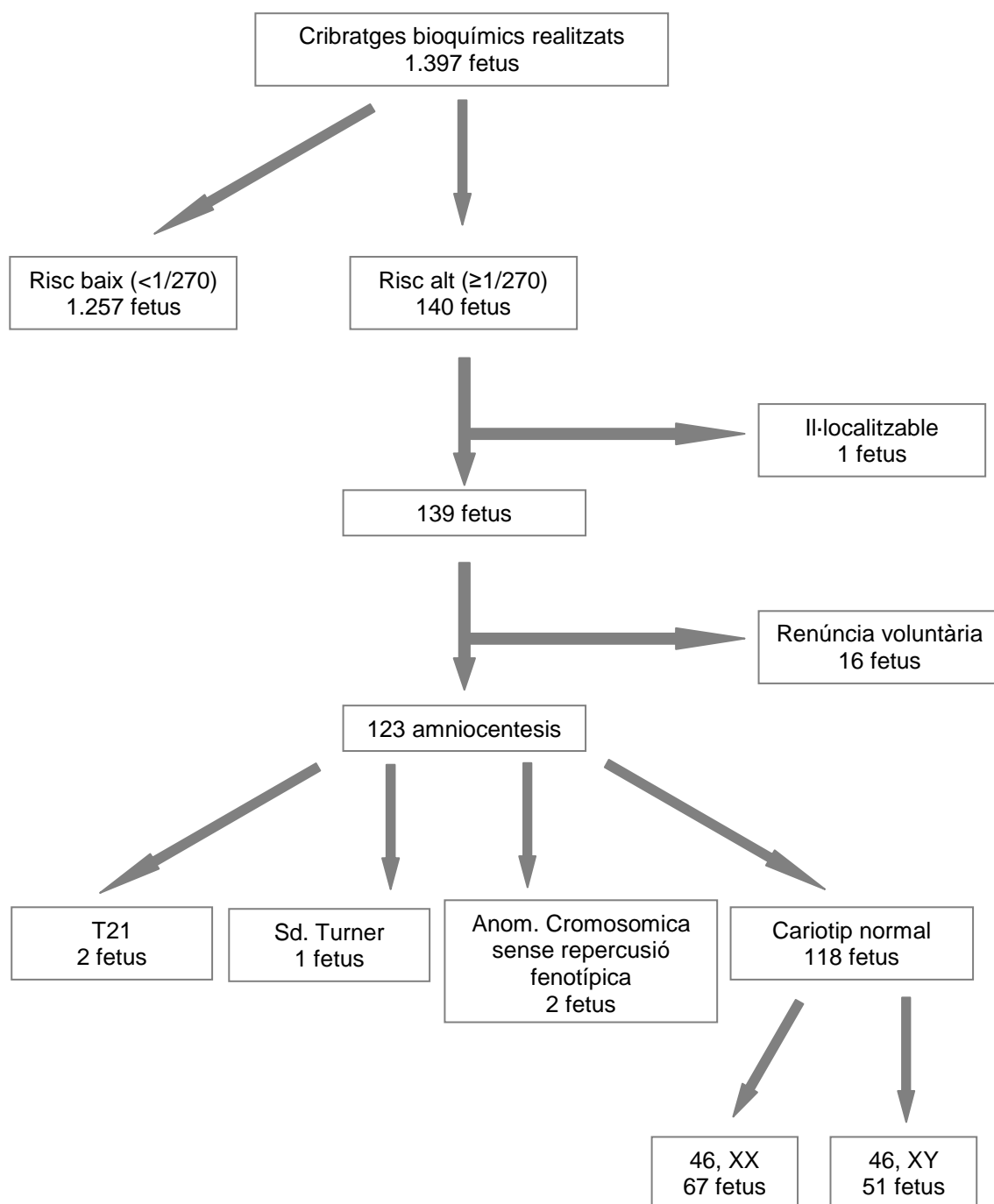
Es van trobar 2 cariotips sense rellevància clínica:

- 46,XX, inv (2) (p11q13) inversió del cromosoma 2 d'origen patern.
- 46,XY(9ph) polimorfisme sense repercussió fenotípica amb inversió de zona

d'heterocromatina del braç curt del cromosoma 9 d'origen patern.

En tots dos casos es va informar a la parella de l'escassa probabilitat de què l'alteració cromosòmica comportés cap repercussió clínica.

Diagrama 5. Resultats cribratge bioquímic de la T21



4.2.1.2.5 Cribratge bioquímic. Altres patologies detectades en fetus d'alt risc de T21 o T18 (resultats patològics no esperats)

S'ha diagnosticat un avortament espontani a les 17 s (l. Risc T21: 1/124) amb cariotip normal i una agenèsia renal bilateral (0,09 MoM beta-HCG).

4.2.2 Ecografia de les 20 setmanes

4.2.2.1 Cobertura de l'ecografia de les 20 setmanes

L'ecografia de les 20 setmanes es va oferir a totes les gestants que van arribar a la consulta de control d'embaràs abans de les 22 setmanes de gestació. El nombre de fetus amb ecografia ha estat de 1650.

En la taula 19 es constaten les dades del padró per municipis segons dades del IDESCAT l'any 2001, així com dels nadons nascuts en el període d'estudi en cada població, així com de les ecografies realitzades i el percentatge de cobertura que s'ha assolit a cada municipi.

Taula 19. Cobertura de l'ecografia morfològica fetal de les 20 setmanes a la UDP de l'HSPST per municipis de l'àrea d'estudi. (Font: IDESCAT i base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)

Població	Padró 2001	Padró nadons	Ecos	% ecos/nadons
Albinyana	1570	45	26	57,8
Altafulla	3329	114	46	40,3
Banyeres del Penedès	1747	48	29	60,4
Bellvei	1389	44	23	52,3
Bonastre	330	7	6	85,7
Calafell (Segur)	13327	376	223	59,3
Creixell	2110	63	32	50,8
El Catllar	2544	64	23	35,9
El Vendrell	23774	776	479	61,7
La Bisbal del Penedès	2078	52	25	48,1
La Nou de Gaià	391	14	8	57,1
La Pobla de Montornès	1495	30	21	70
La Riera de Gaià	1005	29	18	62
L'Arboç	3663	119	65	54,6
Llorenç del Penedès	1647	43	12	27,9
Roda de Barà	3598	95	55	57,9
Salomó	382	4	2	50
Sant Jaume dels Domenys	1480	36	15	41,7
Santa Oliva	2175	49	31	63,3
Torredembarra	11090	347	227	65,4
Vespella de Gaià	204	5	5	100
Vila-seca (La Pineda)	13420	412	279	67,7
Total	92748	2772	1651	59,6

Veiem que l'ecografia s'ha realitzat en el 59,6 % dels nadons nascuts en l'àrea d'estudi en el període indicat.

4.2.2.1.1 Seguiment postnatal de l'ecografia de les 20 setmanes

Les dades de l'exploració postnatal s'ha aconseguit en 1621 fetus. Això suposa un seguiment del 98,2 % sobre el total d'ecografies de 20 setmanes realitzades.

4.2.2.1.2 Seguiment pediàtric fins a l'any de vida de l'ecografia de les 20 setmanes

S'ha aconseguit un seguiment pediàtric fins almenys l'any de vida en 1504 nens als que s'havia realitzat l'ecografia de les 20 setmanes (91,1 %).

4.2.2.2 Resultats. Dades descriptives

Descriurem diverses dades que hem recollit de la població en què es va realitzar l'ecografia de les 20 setmanes que poden tenir una repercussió en la qualitat de l'exploració realitzada.

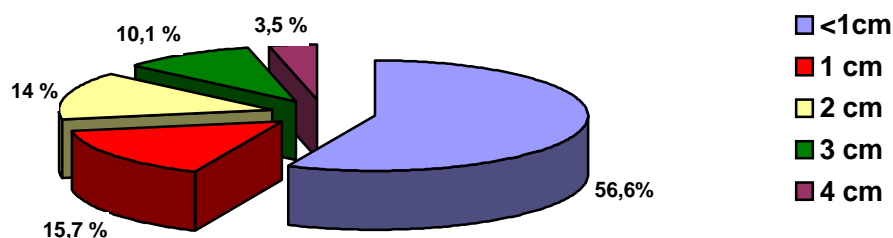
4.2.2.2.1 Teixit adipós matern

La distribució de les gestants segons el gruix del teixit adipós matern (gràfic 24) en la població estudiada ha estat la següent:

- 891 gestants (56,6 %) amb menys d'1 cm de teixit adipós abdominal
- 247 gestants (15,7 %) amb 1 cm de teixit adipós abdominal
- 221 gestants (14,0 %) amb 2 cm de teixit adipós abdominal
- 159 gestants (10,1 %) amb 3 cm de teixit adipós abdominal
- 55 gestants (3,5 %) amb 4 o més cm de teixit adipós abdominal.

Aquesta variable no s'ha recollit en 77 gestants (4,7 %).

Gràfic 24. Gruix del teixit adipós matern durant l'ecografia de les 20 setmanes. (Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)



És a dir que el 87 % de les gestants tenien menys de 3 cm de teixit adipós abdominal, mentre que el 13 % del total tenien 3 o més cm.

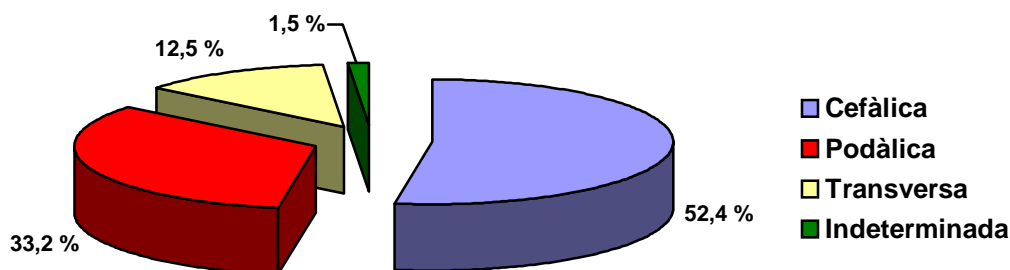
4.2.2.2 Situació fetal

Els fetus s'ha classificat en funció de la seva posició, segons es trobessin en cefàlica, podàlica, transversa o malposició.

Els resultats en la població estudiada (gràfic 25) han estat de:

- 864 (52,4 %) fetus en cefàlica
- 547 (33,2%) fetus en podàlica
- 207 (12,5%) fetus en transversa
- 24 (1,5 %) fetus en posició indeterminada
- En 8 (0,5 %) fetus no s'ha recollit el dors fetal.

Gràfic 25. Posició fetal durant l'ecografia de les 20 setmanes. (Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)

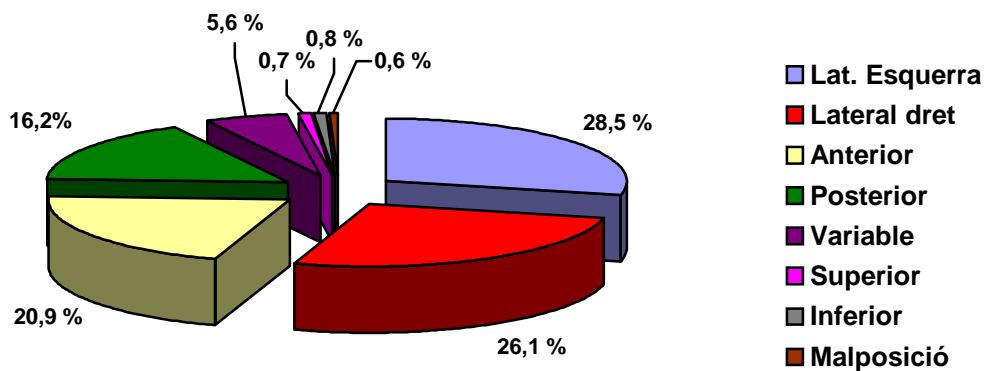


4.2.2.2.3 Dors fetal

El dors fetal pot intervenir en la qualitat de l'ecografia per l'ombra acústica que crea la columna vertebral. Segons trobàvem el dors fetal la distribució (gràfic 26) ha estat:

- 344 (20,8 %) fetus amb dors anterior
- 268 (16,2 %) fetus amb dors posterior
- 470 (28,5, %) fetus amb dors lateral Esquerra
- 431 (26,1, %) fetus amb dors lateral dret
- 93 (5,6 %) fetus amb dors variable
- 12 (0,7 %) fetus amb dors superior (fetus en transversa)
- 14 (0,8 %) fetus amb dors inferior (fetus en transversa)
- 10 (0,6 %) fetus amb malposició
- En 8 (0,5 %) fetus no s'ha recollit el dors fetal.

Gràfic 26. Dors fetal durant l'ecografia de les 20 setmanes. (Font:base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)

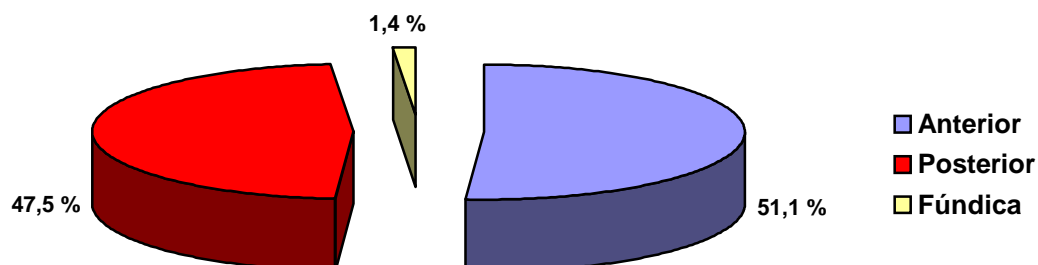


4.2.2.2.4 Localització placentària

La localització placentària ens pot allunyar el fetus de la sonda abdominal. En la població estudiada la distribució de les gestants segons la localització placentària ha estat la següent (gràfic 27):

- 828 (51,1 %) anterior
- 769 (47,5 %) posterior
- 22 (1,4 %) bilobulada.

Gràfic 27. Localització placentària durant l'ecografia de les 20 setmanes. (Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)

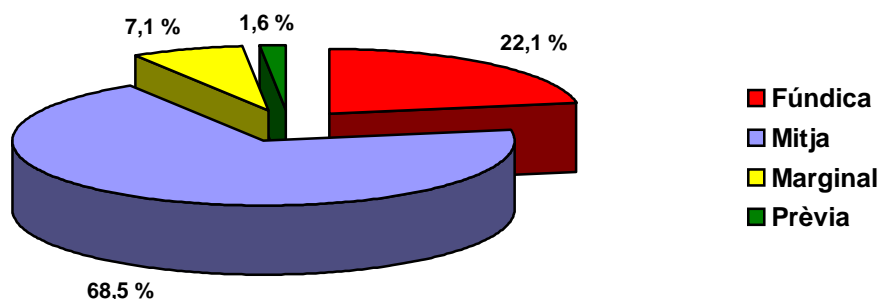


4.2.2.2.5 Inserció placentària

La distribució de gestants segons el nivell de la inserció de la placenta en la població estudiada han estat la següent (gràfic 28) :

- 365 (22,1 %) fúndica
- 1130 (68,5 %) mitja
- 116 (7,1 %) marginal
- 27 (1,6 %) prèvia
- 12 amb nivell d'inserció desconegut.

Gràfic 28. Nivell d'inserció placentària en l'ecografia de les 20 setmanes. (Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)

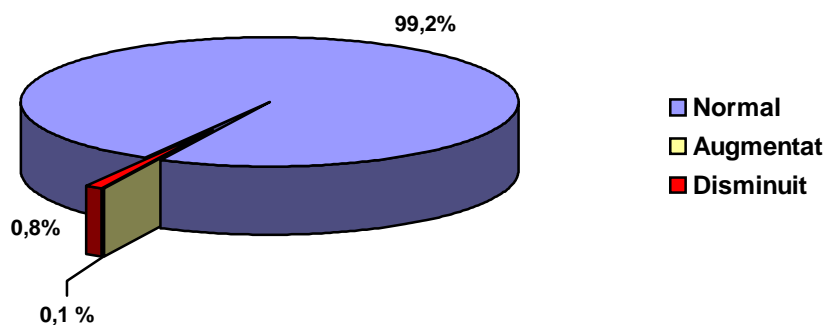


4.2.2.2.6 Quantitat de líquid àmnic

La quantitat de líquid àmnic també pot afectar la qualitat de l'ecografia ja que el mitjà líquid afavoreix el pas dels ultrasons. Aquestes són les dades que ens hem trobat al respecte (gràfic 29):

- 1556 (99,2 %) gestants amb líquid àmnic normal
- 12 (0,8 %) gestants amb líquid àmnic disminuït
- 1 (0,1 %) gestants amb líquid àmnic augmentat.

Gràfic 29. Quantitat de líquid amniòtic en l'ecografia de les 20 setmanes. (Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)

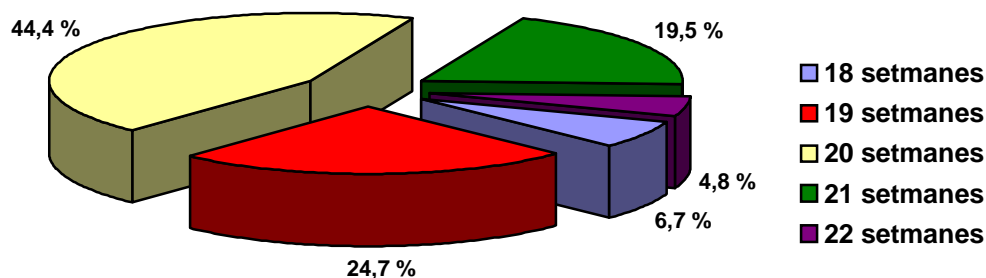


4.2.2.2.7 Edat gestacional en el moment de l'exploració

La mida de les estructures fetals condiciona la seva visualització i aquesta variable està en funció de l'edat gestacional en el moment de l'exploració. La distribució de l'edat gestacional (gràfic 30) en la població estudiada ha estat:

- 110 (6,7%) 18 setmanes
- 408 (24,7 %) 19 setmanes
- 732 (44,4 %) 20 setmanes
- 321 (19,5 %) 21 setmanes
- 79 (4,8 %) 22 setmanes.

Gràfic 30. Edat gestacional de l'ecografia de les 20 setmanes. (Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)



4.2.2.3 Resultats del cribratge ecogràfic d'anomalies morfològiques majors detectables

Del total de 1650 fetus en què s'ha practicat l'ecografia de 20 setmanes, l'orientació diagnòstica després de completar l'exploració ha estat la següent:

4.2.2.3.1 Exploració ecogràfica compatible amb la normalitat

En 1436 fetus l'exploració ecogràfica realitzada ha estat considerada compatible amb la normalitat (87,0 %) i es tractava de la primera i única exploració ecogràfica de 20 setmanes. En aquests fetus tota l'exploració per aparells i cerca de marcadors d'anomalia cromosòmica han estat negatius. En 11 (0,7 %) d'aquests fetus se'ls hi ha practicat una ecocardiografia en el centre de referència per la presència d'una artèria umbilical única. En tots els casos l'informe ecocardiogràfic va ser donat com a compatible amb la normalitat.

Adicionalment, també van presentar una exploració compatible amb la normalitat, 36 fetus en què es va sospitar la presència d'una anomalia morfològica no confirmada posteriorment en l'ecografia del centre de referència i en 82 fetus amb visualització

ecogràfica inadequada en l'ecografia inicial però amb ecografia de control compatibles amb la normalitat. Així doncs, el nombre total de fetus amb exploració compatible amb la normalitat va ser finalment de 1554 (94,2%).

4.2.2.3.2 Sospita diagnòstica d'anomalia morfològica

En 65 fetus la conclusió diagnòstica al final de la primera exploració ecogràfica va ser de sospita d'anomalia morfològica (3,9 %).

En aquest apartat valorarem l'efectivitat diagnòstica de l'exploració ecogràfica practicada a la nostra Unitat respecte a l'exploració ecogràfica realitzada en el centre de III nivell. Per valorar l'efectivitat real del diagnòstic ecogràfic esperarem a presentar les troballes neonatals per tal de poder establir la sensibilitat i especificitat.

Es van derivar 60 (92,3 %) d'aquests fetus a l'hospital de referència (Hospital Materno-Infantil de la Vall d'Hebròn), per practicar l'ecografia de les 20 setmanes en aquell centre. En 4 (6,1 %) casos la gestant no va seguir la indicació d'anar al centre de referència i per tant el diagnòstic de sospita s'ha donat com a definitiu. En 1 cas (1,5 %) el diagnòstic va ser d'èxitus fetal i per tant no es va fer el control al centre de III nivell i el diagnòstic es va donar com a definitiu amb una sola ecografia.

Per tant, de les 60 gestants que van ser referides a l'hospital de III nivell per confirmar la sospita d'anomalia morfològica fetal els resultats van ser els següents:

- 33 normalitat
- 27 diagnòstic d'anomalia morfològica confirmat (45 % de les sospites

diagnòstiques d'anomalia morfològica fetal).

4.2.2.3.3 Diagnòstic d'anomalia morfològica ecogràfica

A les sospites diagnòstiques d'anomalia morfològica fetal confirmada a l'hospital de referència se li ha d'afegir un fetus polimalformat que va ser diagnosticat en una única ecografia (cas 28 de la taula 20). Les anomalies morfològiques confirmades seguint els criteris de l'EUROCAT modificats (veure material i mètodes 3.7.) es descriuen en la taula 20:

Taula 20. Anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) diagnosticades a l'ecografia de les 20 setmanes i confirmades en una segona ecografia.

(Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)

Cas	Aparell	Anomalia morfològica principal	Altres
1	SNC	Aneurisma de la vena de Galé	Hidrocefàlia Insuficiència tricúspide
2	SNC	Hipoplàsia cerebel·losa i del vermis cerebel·lós	Cisterna magna gran Ventriculomegàlia
3	SNC	Mielomeningocele lumbo-sacre	Herniació estructures fossa posterior a través del foramen magnum cap al canal medul·lar (banana i lemon sign)
4	Urinari	Agenèsia renal bilateral	Oligoamni sever. No es visualitza bufeta urinària.
5	Urinari	Hidronefrosi E grau II	Cariotip previ 46,XX
6	Urinari	Hidronefrosi D grau II	
7	Urinari	Hidronefrosi E grau II	
8	Urinari	Hidronefrosi D grau I	
9	Urinari	Hidronefrosi B grau I	
10	Urinari	Hidronefrosi B grau I	
11	Urinari	Hidronefrosi D grau I	
12	Urinari	Hidronefrosi D grau I	
13	Urinari	Hidronefrosi D grau I	
14	Urinari	Hidronefrosi E grau I	
15	Urinari	Hidronefrosi E grau I	
16	Urinari	Hidronefrosi D grau I	
17	Cardiovascular	Dilatació ventricle esquerra amb fibroelastosi subendocàrdica	Estenosi mitral Estenosi aòrtica
18	Cardiovascular	Transposició de grans artèries	
19	Gastro-intestinal	Omfalocele	
20	Gastro-intestinal	Hèrnia diafragmàtica	
21	Musculoesquelètic	Agenèsia de mà (unilateral)	Hipoplàsia cúbit Hipoplàsia radi
22	Musculoesquelètic	Agenèsia de peu (unilateral)	Agenèsia de peroné
23	Musculoesquelètic	Encorbament bilateral dels fèmurs	

Cas	Aparell	Anomalia morfològica principal	Altres
24	Musculoesquelètic	Peu equinovar esquerre	Cariotip 46, XX
25	Musculoesquelètic	Peu equinovar dret	
26	Musculoesquelètic	Peu equinovar dret	
27	Musculoesquelètic	Peu equinovar esquerre	
28	Polimalformat	Crani en maduixa	Ronyons hiperrefringents (trisomia 18)

En total hem tingut 28 fetus amb diagnòstic d'anomalia morfològica que representen un 1,7 % de la població estudiada.

Les anomalies morfològiques "severes" segons la classificació del RCOG diagnosticades a l'ecografia de les 20 setmanes són les que es detallen a la taula 21.

Taula 21. Anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) diagnosticades a l'ecografia de les 20 setmanes i confirmades en una segona ecografia. (Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)

Cas	Aparell	Anomalia morfològica principal	Altres
1	SNC	Aneurisma de la vena de Galé	Hidrocefàlia Insuficiència tricúspide
2	SNC	Hipoplàsia cerebel·losa i del vermis cerebel·lós	Cisterna magna gran Ventriculomegàlia
3	SNC	Mielomeningocele lumbo-sacre	Herniació estructures fosa posterior a través del foramen magnum cap al canal medul·lar (banana i lemon sign)
4	Urinari	Agenèsia renal bilateral	Oligoamnis sever. No es visualitza bufeta urinària.
5	Cardiovascular	Dilatació ventricles esquerra amb fibroelastosi subendocàrdica	Estenosi mitral Estenosi aòrtica
6	Cardiovascular	Transposició de grans artèries	
7	Gastro-intestinal	Omfalocel	
8	Gastro-intestinal	Hèrnia diafragmàtica	

Cas	Aparell	Anomalia morfològica principal	Altres
9	Musculoesquelètic	Agenèsia de mà (unilateral)	Hipoplàsia cúbit Hipoplàsia radi
10	Musculoesquelètic	Agenèsia de peu (unilateral)	Agenèsia de peroné
11	Polimalformat	Crani en maduixa	Ronyons hiperrefringents (trisomia 18)

És a dir que per ecografia de les 20 setmanes trobem anomalies morfològiques fetals severes (segons els criteris detallats anteriorment) en el 0,7 % dels fetus estudiats.

4.2.2.3.4 Marcadors ecogràfics indirectes d'anomalia cromosòmica

En 62 fetus (3,8%) es va trobar un marcador ecogràfic indirecte d'anomalia cromosòmica amb la resta d'exploració per aparells compatible amb la normalitat. Els marcadors indirectes i les seves freqüències les veiem a la taula 22.

Taula 22. Marcadors ecogràfics indirectes d'anomalia cromosòmica. (Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)

Marcador indirecte de cromosomopatia	N	%
Èctasi pièlic (≥ 5 mm i < 6 mm)	19	1,2
Quist de plexe coroide	15	0,9
Edema nucal ≥ 6 mm	11	0,6
Foci cardíac	10	0,6
Hiperrefringència intestinal	1	0,1
Marcadors indirectes múltiples	6	0,4

Normalment, segons es recomanava a la literatura mèdica en el període d'estudi, es va indicar la pràctica d'una prova invasiva davant la troballa de més d'un marcador indirecte d'aneuploidia i en el cas d'un edema nucal igual o superior als 6 mm. Per tant, es van indicar 17 procediments invasius per tal de descartar anomalies cromosòmiques.

4.2.2.3.5 Exploració ecogràfica no satisfactòria

85 fetus estudiats (13,1 %) pertanyent a 82 gestants van presentar una exploració ecogràfica no satisfactòria seguint els criteris de qualitat recomanats per les societats científiques i es van haver de repetir. En aquesta segona exploració aquests han estat els diagnòstics al final de l'exploració:

- 82 fetus ecogràficament normals
- En 3 casos la gestant no es va presentar per repetir l'ecografia i per tant el diagnòstic definitiu va ser d'exploració ecogràfica no satisfactòria (0,2 %).

A continuació es detallen els resultats obtinguts en aquest grup de gestants respecte a les diferents variables que poden intervindre en la capacitat diagnòstica de l'ecografia i es comparen amb els obtinguts les gestants en que s'ha aconseguit una bona visualització fetal en l'exploració inicial segons els criteris recomanats.

4.2.2.3.5.1 Teixit adipós matern

La importància d'aquesta variable en l'efectivitat diagnòstica de l'ecografia queda palesa quant es constaten els resultats en el grup de gestants amb ecografia no satisfactòria. En aquestes 82 gestants (5,0 %) el gruix del teixit adipós matern va quedar distribuït de la següent forma:

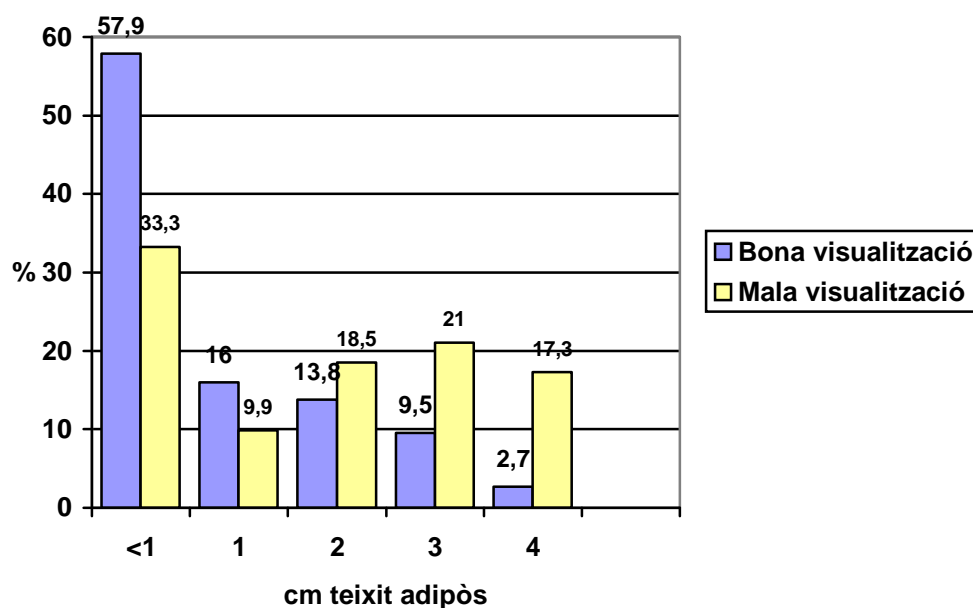
- 27 (33,3 %)gestants amb menys d'1 cm
- 8 (9,9 %)gestants amb 1 cm
- 15 (18,5 %)gestants amb 2 cm
- 17 (21,0 %)gestants amb 3 cm
- 14 (17,3 %)gestants amb 4 o més cm.

En una gestant no s'ha recollit la variable teixit adipós matern.

Els grup amb 3 o més cm de teixit adipós passa de suposar el 12,2 % de gestants quan considerem el grup amb bona visualització a un 37,3 % en considerar les ecografies no satisfactòries.

Al gràfic 31 veiem la distribució de la variable teixit adipós matern segons la qualitat de l'exploració ecogràfica.

Gràfic 31. Gruix del teixit adipós matern segons qualitat de l'exploració ecogràfica. (Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)



Aplicant el test de la chi quadrat, es pot afirmar que el gruix del teixit adipós matern empitjora la visualització ecogràfica fetal i que aquesta diferència és estadísticament significativa ($p < 0.05$).

4.2.2.3.5.2 Situació fetal

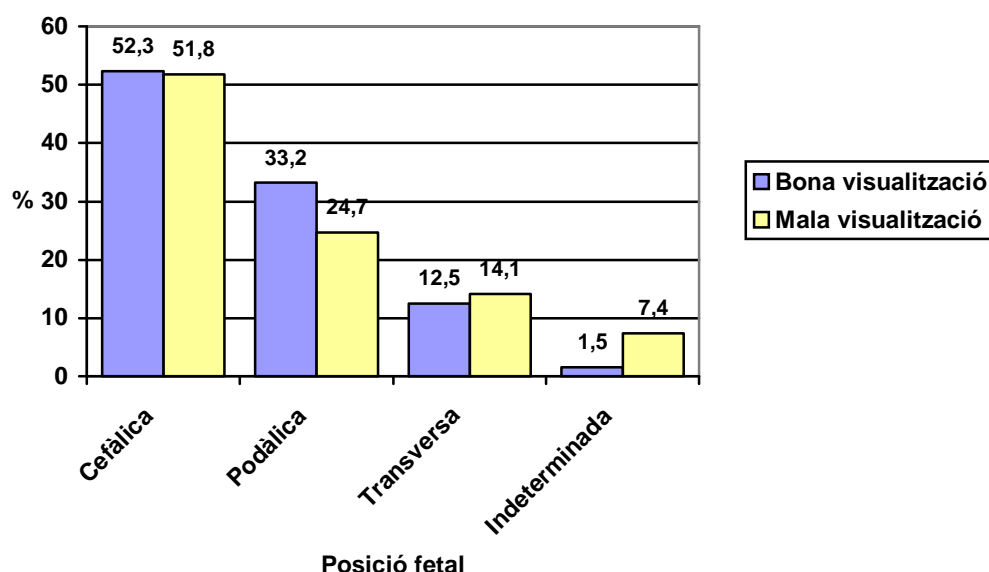
En els 82 fetus, en què s'ha hagut de repetir l'exploració, la situació fetal és la següent:

- 42 (51,9 %) en cefàlica
- 21 (25,9 %) en podàlica
- 12 (14,8 %) en transversa
- 6 (7,4 %) indeterminada.

En relació a la situació fetal només s'han trobat diferències entre el subgrup de fetus sense visualització correcta i el subgrup de fetus amb bona visualització en els fetus que presenten una posició indeterminada.

Al gràfic 32 veiem la distribució de la variable situació fetal segons la qualitat de l'exploració ecogràfica.

Gràfic 32. Posició fetal segons la qualitat de l'exploració ecogràfica. (Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)



Aplicant el test de la chi quadrat podem afirmar que una posició fetal indeterminada (és a dir amb un fetus amb posició fetal marcada i amb un eix fetal oblic respecte a l'eix matern) empitjora significativament la visualització ecogràfica ($p < 0,05$).

4.2.2.3.5.3 Dors fetal

En els 82 fetus, en què s'ha hagut de repetir l'exploració, el dors fetal és el següent:

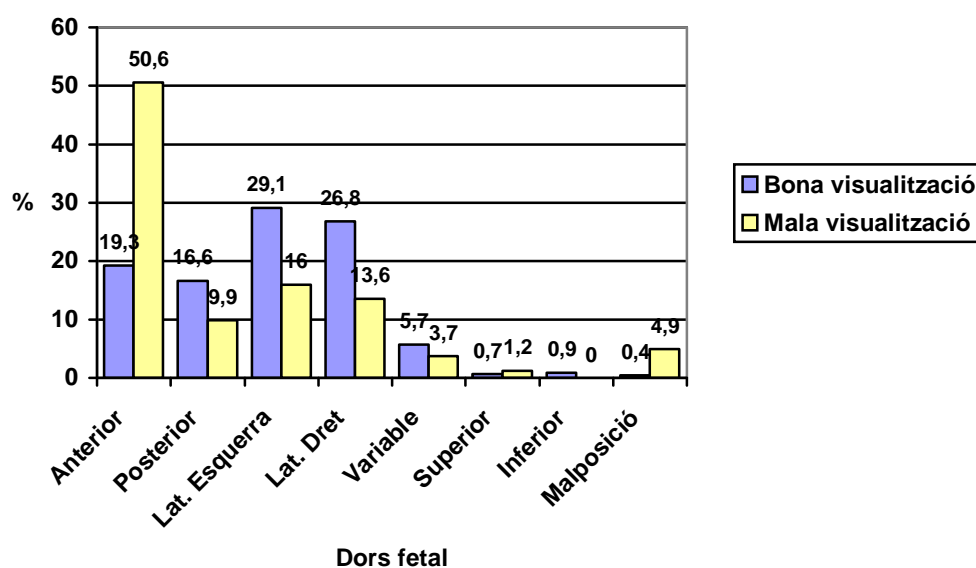
- 41 (50,6 %) anterior
- 8 (9,9 %) posterior
- 13 (16,0 %) esquerra
- 11 (13,6 %) dreta
- 3 (3,7%) variable
- 1 (1,2 %) superior
- 0 (0 %) inferior
- 4 (4,9 %) malposició.

Pel que fa al dors fetal, en el grup de mala visualització hi ha més fetus en dors anterior (augmenta del 19,3 % al 50,6 %) i en malposició (que augmenta del 0,4 % al 4,9 %). Pel contrari, en el grup de mala visualització hi ha menys fetus en dors posterior (disminueixen del 16,6 % al 9,9 %). Es a dir, la columna vertebral en

situació anterior dificulta la visualització de les estructures fetals, sobretot l'estudi facial i cardíac.

Al gràfic 33 veiem la distribució de la variable dors fetal segons la qualitat de l'exploració ecogràfica.

Gràfic 33. Dors fetal segons la qualitat de l'exploració ecogràfica. (Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)



Aplicant el test de la chi quadrat s'observa que un dors anterior o una malposició empitjoren la visualització ecogràfica fetal i el dors posterior o lateral la milloren amb significació estadística ($p < 0.05$).

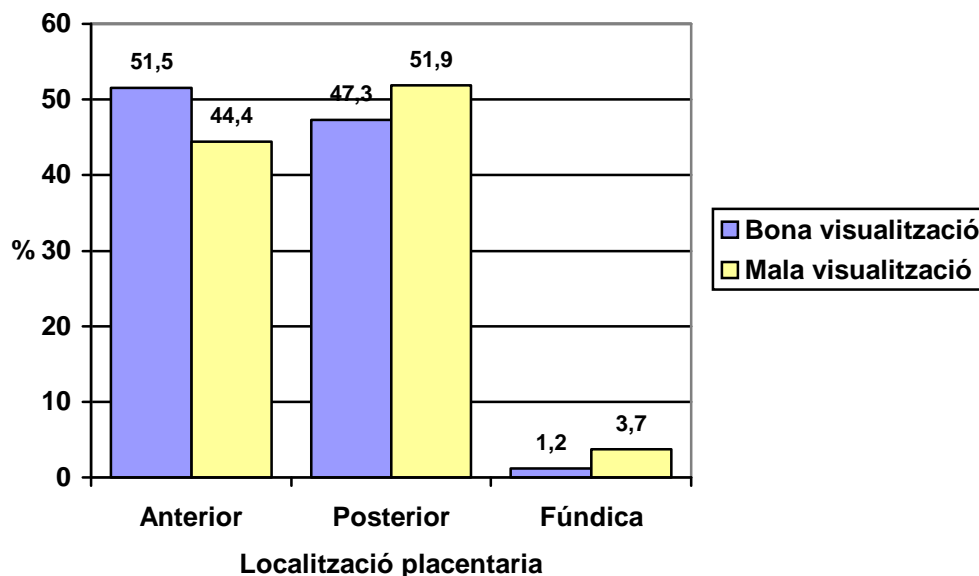
4.2.2.3.5.4 Localització placentària

En la població amb mala visualització que ha requerit una segona exploració la localització placentària presenta la distribució següent:

- 36 (44,4 %) anterior
- 42 (51,9 %) posterior
- 3 (3,7 %) bilobulada.

Al gràfic 34 veiem la distribució de la variable localització placentària segons la qualitat de l'exploració ecogràfica.

Gràfic 34. Localització placentària segons la qualitat de l'exploració ecogràfica. (Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)



Aplicant el test de la chi quadrat s'observa que la localització placentària no presenta diferències estadísticament significatives segons la qualitat de l'ecografia ($p > 0,1$).

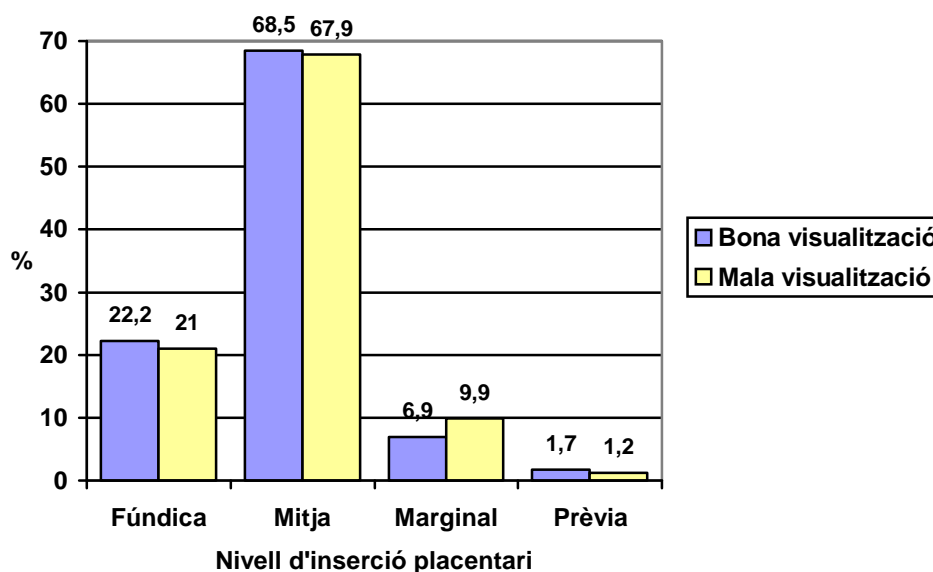
4.2.2.3.5.5 Inserció placentària

En el grup amb mala visualització ecogràfica aquesta ha estat la distribució de l'inserció placentària:

- 17 (21,0 %) fúndica
- 55 (67,9%) mitja
- 8 (9,9 %) marginal
- 1 (1,2%) prèvia.

Al gràfic 35 veiem la distribució de la variable nivell d'inserció placentària segons la qualitat de l'exploració ecogràfica.

Gràfic 35. Nivell d'inserció placentari segons la qualitat de l'exploració ecogràfica. (Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)



Aplicant el test de la chi quadrat, el nivell d'inserció placentària no presenta diferències estadísticament significatives entre els 2 grups ($p > 0,1$).

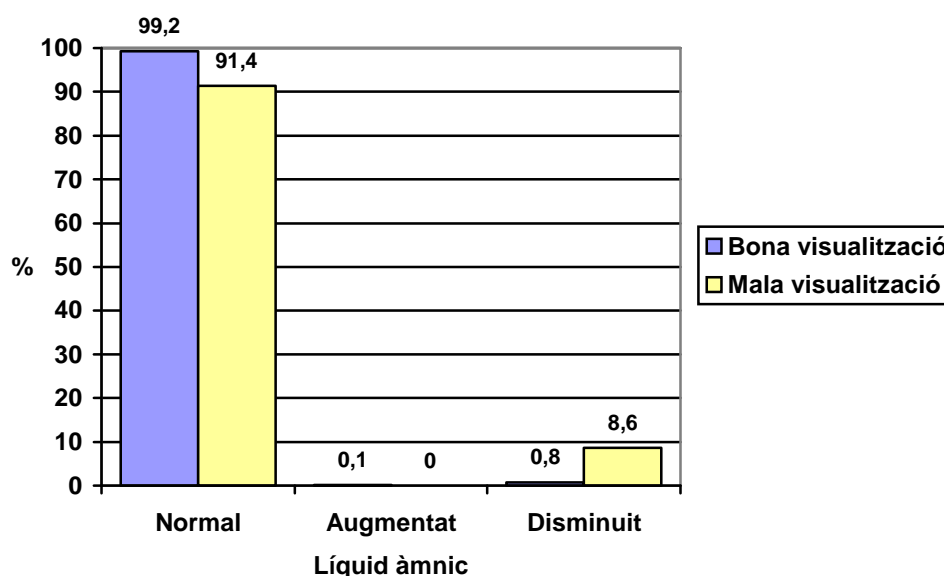
4.2.2.3.5.6 Quantitat de líquid àmnic

En el grup amb mala visualització ecogràfica trobem:

- 74 (91,4 %) líquid àmnic normal
- 7 (8,6%) líquid àmnic disminuït.

Al gràfic 36 veiem la distribució de la variable quantitat de líquid àmnic segons la qualitat de l'exploració ecogràfica.

Gràfic 36. Quantitat de líquid amniòtic segons la qualitat de l'exploració ecogràfica. (Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)



Aplicant el test de la chi quadrat, s'observa que la quantitat de líquid amniòtic presenta diferències estadísticament significatives ($p < 0,05$) i la presència d'oligoamni és més freqüent en el grup de mala visualització.

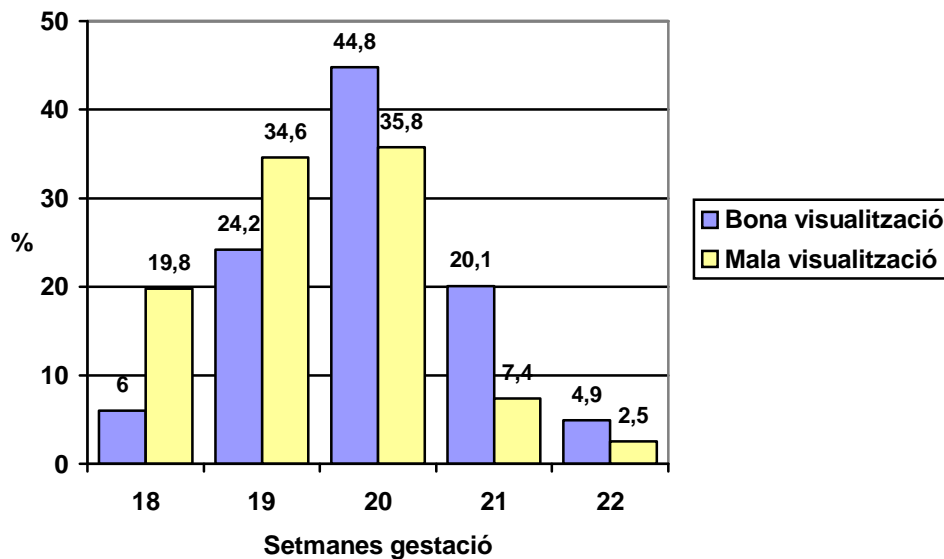
4.2.2.3.5.7 Edat gestacional

En el grup amb visualització ecogràfica no satisfactòria aquesta ha estat la distribució de l'edat gestacional:

- 16 (19,8 %) 18 setmanes
- 28 (34,6 %) 19 setmanes
- 29 (35,8 %) 20 setmanes
- 6 (7,4 %) 21 setmanes
- 2 (2,5 %) 22 setmanes.

Al gràfic 37 veiem la distribució de la variable edat gestacional segons la qualitat de l'exploració ecogràfica.

Gràfic 37. Edat gestacional en el moment de l'exploració ecogràfica segons la qualitat de l'exploració ecogràfica. (Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)



Aplicant el test de la chi quadrat s'observa que l'edat gestacional presenta diferències estadísticament significatives ($p < 0,5$), i que la mala visualització ecogràfica va associada a una menor edat gestacional.

4.3 Exploració postnatal

Com a exploració postnatal recollim els resultats que obtenim en finalitzar la gestació per dues fonts:

- els informes anatomopatològics de les gestacions que no acaben amb el naixement d'un fetus viu i
- l'exploració pediàtrica neonatal durant l'estada hospitalària posterior al part.

4.3.1 Informes anatomopatològics

Tenim l'informe anatomopatològic en tots els casos d'èxitus fetal espontani que s'hagi esdevingut després del cribratge de segon trimestre, o d'ILE. Les ILE han estat totes assistides a l'Hospital Materno Infantil de la Vall d'Hebròn de Barcelona a excepció d'un únic cas que va finalitzar a l'Institut Dexeus. Els avortaments espontanis es van assistir en 14 casos a l'HSPST i en 5 casos a l'Hospital Universitari Joan XXIII.

4.3.1.1 Avortament espontanis

Els avortaments espontanis s'han diagnosticat per ecografia, ja sigui en l'ecografia prèvia a la pràctica d'una amniocentesi per un risc alt en el cribratge bioquímic, o en una ecografia programada de 20 setmanes .

A la taula 23 es descriuen els 5 avortaments espontanis diagnosticats, i el motiu de l'ecografia i els cariotips obtinguts.

Taula 23. Avortaments espontanis a la població d'estudi. (Font: Elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

Cas	Indicació de l'eco	Edat gestacional	Cariotip
1	Risc T21 1/124	17 setmanes	46,XX
2	7,81 MoM AFP	16 setmanes	45,X
3	0,04 MoM β -HCG	16 setmanes	47,XY
4	Ecografia de les 20 setmanes	20 setmanes	47,XY, +18
5	Ecografia de les 20 setmanes	20 setmanes	46,XX

Dels cinc avortaments espontanis diagnosticats, en dos es va trobar una anomalia cromosòmica i en els tres restants el cariotip va resultar normal i no es va trobar una causa aparent.

4.3.1.2 Avortaments iatrogènics

Hi ha hagut dos avortaments atribuïbles a la pràctica d'un procediment invasiu (1,3 %) d'un total de 156 realitzats en el període d'estudi (11,6 % dels fetus), un post-amniocentesi i un post-funiculocentesi. S'ha de tenir en compte que en els anys en que es va realitzar l'estudi, la funiculocentesi era una prova habitual per al cariotipatge ràpid en cas d'anomalia morfològica diagnosticada a l'ecografia de les 20 setmanes, en cas de consulta tardana o per fallada del cultiu cel·lular de l'amniocentesi. Entre les amniocentesi practicades al nostre centre hem tingut un sol avortament post-procediment (0,8 %).

A la taula 24 es detalla l'indicació, la prova invasiva realitzada i el cariotip obtingut.

Taula 24. Avortaments iatrogènics a la població estudi. (Font: Elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

Cas	Indicació(l. Risc T21)	Prova invasiva	Cariotip
1	1/194	Funiculocentesi	46,XY
2	1/103	Amniocentesi	46,XX

La funiculocentesi es va practicar a l'hospital de referència a les 19 setmanes per una fallada en el creixement del cultiu cel·lular en la mostra obtinguda per amniocentesi.

4.3.1.3 Èxits intrauterí entre les 22 i les 28 setmanes (fetus immadurs)

S'han produït tres pèrdues fetals entre les 22 i 28 setmanes i en tots els casos l'estudi necròptic ha informat de normalitat morfològica del fetus. A la taula 25 es detalla la probable etiologia de l'èxitus.

Taula 25. Èxits intrauterins immadurs a la població estudi. (Font: Elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

Cas	Setmana èxitus	Estudi necròpsic	Causa èxitus
1	23	Normal	Incompetència cervical
2	23	Normal	Diabetis no controlada
3	24	Normal	Incompetència cervical

4.3.1.4 Èxits intrauterí de més de 28 setmanes (fetus prematurs)

S'han produït nou morts fetals intrauterines de més de 28 setmanes de gestació. En la taula 26 se n'especifiquen les troballes a l'estudi necròpsic i la probable causa de l'èxitus. Només en un cas s'ha trobat una anomalia morfològica severa.

Taula 26. Èxits intrauterins prematurs a la població estudi. (Font: Elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

Cas	Setmana èxitus	Estudi necròpsic	Causa èxitus
1	33	Hèrnia diafragmàtica	Desconeguda
2	33	Normal	DPPNI
3	31	Normal	Anèmia materna severa
4	39	Normal	Asfixia fetal (Volta cordó)
5	38	Normal	DPPNI
6	35	Normal	Corioamnionitis
7	34	RCIU	Corioamnionitis Parvovirus B19
8	37	RCIU	Corioamnionitis
9	37	RCIU	Insuficiència placentària

4.3.1.5 ILE

4.3.1.5.1 Cribratge bioquímic

S'han realitzat 9 ILEs derivades de la pràctica del cribratge bioquímic. Tot i que el cribratge ha estat dissenyat per diagnosticar la T21 i els DTN oberts, s'han trobat valors extrems dels marcadors bioquímics que ens han indicat una prova invasiva o un ecografia prèvia a l'ecografia de les 20 setmanes i que han permès diagnosticar addicionalment una agenèsia renal bilateral.

A la taula 27 es descriuen les ILEs i els diagnòstics de sospita.

Taula 27. ILE practicades com a resultat de l'implementació del cribratge bioquímic a la població estudi. (Font: Elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

Cas	Diagnòstic	Anomalia detectada
1	T21(46,XX,der (14;21),+21)	Índex Risc T21: 1/22
2	T21 (47,XY,+21)	Índex Risc T21: 1/14
3	Agenèsia renal bilateral	0,09 MoM β -HCG
4	Anencefàlia	9,0 Mom AFP
5	Anencefàlia	6,24 MoM AFP
6	Mielomeningocele	9,06 MoM AFP
7	Mielomeningocele	5,38 MoM AFP
8	Mielomeningocele	4,2 MoM AFP
9	Mielomeningocele	3,24 MoM AFP

4.3.1.5.2 Cribratge ecogràfic

S'han realitzat 10 ILEs derivades de la pràctica del cribratge ecogràfic de la morfologia fetal a les 20 setmanes i que es descriuen a la taula 28 :

Taula 28. ILE practicades com a resultat de l'implementació del cribratge ecogràfic a la població estudi. (Font: Elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

Cas	Aparell	Anomalia morfològica principal	Altres
1	Sindròmic	T21 (47,XY,+21)	Edema nual 7 mm
2	Sindròmic	T21 (47,XX,+21)	Múltiples marcadors ind.
3	SNC	Aneurisma de la vena de Galé	Hidrocefàlia Insuficiència tricúspide
4	SNCI	Hipoplàsia cerebel·losa i del vermis cerebel·lós	Cisterna magna gran Ventriculomegàlia
5	SNC	Mielomeningocele lumbo-sacre	Herniació estructures fosa posterior a través del foramen magnum cap al canal medul·lar (banana i lemon sign)
6	Urinari	Agenèsia renal bilateral	Oligoamnis sever. No es visualitza bufeta urinària.
7	Cardiovascular	Dilatació ventricle esquerra amb fibroelastosi subendocàrdica	Estenosi mitral Estenosi aòrtica

Cas	Aparell	Anomalia morfològica principal	Altres
8	Gastro-intestinal	Hèrnia diafragmàtica	
9	musculoesquelètic	Agenèsia de mà (unilateral)	Hipoplàsia cúbit Hipoplàsia radi
10	Seqüència Oligoamnis	Fetus normal	Amniorrexia espontània

En conjunt s'han indicat 19 ILE com a resultat de l'aplicació del cribratge bioquímic i ecogràfic del segon trimestre (1,1 % dels fetus estudiats): 9 ILE pel resultat del cribratge bioquímic i 10 ILE pel resultat del cribratge ecogràfic.

4.3.2 Exploració pediàtrica durant l'ingrés hospitalari del part

4.3.2.1 Cobertura de l'exploració pediàtrica durant l'ingrés hospitalari del part

Ja hem comentat que la mortalitat intrauterina (des del moment d'entrar a l'estudi fins a la finalització de la gestació) en la població estudiada ha estat d'un 2,2 %. S'han registrat 19 pèrdues fetals espontànies i 19 pèrdues més secundàries al diagnòstic d'un defecte congènit (ILE). Per tant el nombre de fetus nascuts vius en la població estudiada ha estat de 1683.

Entre els nascuts vius, hem tingut 41 nadons en què no s'ha pogut recollir l'exploració neonatal degut majoritàriament als moviments migratoris naturals. Aquests casos perduts representen un 2,4% de la població estudiada.

La cobertura de l'exploració neonatal ha estat del 97,6 % (1642 nadons) de tots dels fetus nascuts vius de la població estudiada.

A la taula 29 es descriu la distribució dels Hospitals on s'han finalitzat les gestacions.

Taula 29. Distribució de les maternitats on s'han assistit els parts de la població estudi.

(Font: Elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

Hospital	Nombre de parts	%
HSPST	1.282	78,1
Hospital Universitari Joan XXIII	263	16,0
Hospital Sant Joan de Reus	14	0,8
Hospital Comarcal Alt Penedès	12	0,7
Clínica Monegal de Tarragona	9	0,5
Hospital Sant Antoni Abad. Vilanova	8	0,5
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron	7	0,4
Altres Hospitals públics de Catalunya	28	1,7
Altres Hospitals privats de Catalunya	10	0,6
Altres Hospitals d'Espanya	8	0,5
Altres Hospitals a l'estranger	1	0,1

4.3.2.2 Resultats de l'exploració neonatal hospitalària

Aquests han estat els resultats de l'exploració neonatal hospitalària realitzada durant les primeres 48 hores de vida:

4.3.2.2.1 Exploració pediàtrica normal

1608 nadons no han presentat cap anomalia morfològica major amb expressió ecogràfica a les 20 setmanes de gestació, a l'exploració per aparells realitzada pel pediatra durant l'ingrés hospitalari posterior al moment del part. Això suposa el 97,9 % dels fetus nascuts vius amb seguiment neonatal.

4.3.2.2.2 Exploració pediàtrica amb anomalia morfològica major detectable

Hem trobat 26 nadons que presenten alguna anomalia a l'exploració neonatal potencialment diagnosticable a l'ecografia de les 20 setmanes. Això suposa un 1,6 % dels fetus nascuts vius amb seguiment neonatal (1642) .

A la taula 30 es detallen les anomalies morfològiques neonatals detectades seguint els criteris d'inclusió de l'EUROCAT detallats a l'apartat de material i mètodes:

Taula 30. Anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) en l'ecografia de les 20 setmanes detectades en l'exploració pediàtrica durant l'ingrés hospitalari a la població estudi. (Font: Elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

Cas	Aparell	Anomalia morfològica principal	Altres
1	Nefro-urològic	Estenosi pielo-ureteral dreta	
2	Nefro-urològic	Estenosi pielo-ureteral esquerra	
3	Nefro-urològic	Estenosi pielo-ureteral bilateral	
4	Nefro-urològic	Duplicitat pielo-ureteral bilateral	
5	Nefro-urològic	Estenosi pielo-ureteral esquerra	
6	Nefro-urològic	Reflux vesico-ureteral bilateral	
7	Nefro-urològic	Estenosi pielo-ureteral dreta	
8	Nefro-urològic	Estenosi pielo-ureteral dreta	
9	Cardiovascular	Transposició grans artèries	
10	Cardiovascular	Hipoplàsia cavitats esquerres	
11	Cardiovascular	CIV muscular	
12	Cardiovascular	CIV membranosa	CIA
13	Cardiovascular	CIV membranosa	
14	Cardiovascular	CIV muscular	CIA
15	Cardiovascular	CIV	CIA O.S.
16	Cardiovascular	CIV muscular	
17	Cardiovascular	CIV membranosa	
18	Digestiu	Omfalocele	
19	Musculoesquelètic	Agenèsia peu esquerra	Agenèsia peroné esqu.
20	Musculoesquelètic	Hèrnia diafragmàtica	
21	Musculoesquelètic	Hèrnia diafragmàtica	
22	Peus	Peu varo-adducto esquerra	
23	Peus	Peu varo esquerra	
24	Peus	Peu equino-varo dret	
25	Peus	Peu adducto-varo dret	
26	Peus	Peu dret equino-varo	

CIV- Comunicació interventricular

CIA- Comunicació interauricular

Amb els criteris de definició d'anomalia morfològica severa que s'han descrit a l'apartat 3.9.2.2. de materials i mètodes, entre els nascuts vius en trobem una prevalença del 0,4%. A la taula 31 veiem quines han estat les anomalies morfològiques severes detectades en l'exploració pediàtrica inicial.

Taula 31. Anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) detectades en l'exploració pediàtrica durant l'ingrés hospitalària la població estudi. (Font: Elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

Cas	Aparell	Anomalia morfològica principal	Altres
1	Cardiovascular	Transposició grans artèries	
2	Cardiovascular	Hipoplàsia cavitats esquerres	
3	Digestiu	Omfalocèle	
4	Musculoesquelètic	Agenèsia peu esquerra	Agenèsia peroné esqu.
5	Musculoesquelètic	Hèrnia diafragmàtica	
6	Musculoesquelètic	Hèrnia diafragmàtica	

4.4 Seguiment pediàtric fins a l'any de vida

4.4.1 Cobertura del seguiment pediàtric

S'ha de tenir en compte que durant l'embaràs, s'han produït 38 èxits, o ILEs, i per tant de la població estudiada només han nascut vius 1.683 nadons (1721-38). Dels nascuts vius hi ha hagut 5 nounats morts en el transcurs del primer any de vida i que per tant no han pogut ser avaluats a l'any de vida (taxa de mortalitat infantil de 3‰). El càlcul de la cobertura del seguiment pediàtric fins a l'any de vida s'ha realitzat, per tant, respecte als 1.678 nens restants.

Hi ha 160 nounats que no han seguit el programa del "nen sà" fins a l'any (9,5 %) i per tant els considerem com a casos sense seguiment . D'entre aquests, ni ha 56 (35 %) que han fet un control incomplet amb els pediatres de la nostra xarxa sanitària que no ha arribat a l'any de vida, mentre que en els 104 (65%) restants no en tenim cap informació.

La cobertura de l'exploració pediàtrica fins a l'any de vida dins del programa "nen sà" del Servei Català de Salut s'ha pogut completar en 1.518 nens que suposa el 90,5 % dels nadons en els quals en la seva etapa fetal se'ls hi havia aplicat el cribratge bioquímic i/o ecogràfic de detecció de defectes congènits.

En 1.325 nens (87,3 % dels que han seguit el programa "nen sà") l'exploració s'ha realitzat exactament als 12 mesos i s'han registrat les dades antropomètriques de pes, talla i perímetre cranial.

Hem separat les dades antropomètriques segons el sexe, donat les diferències que es constaten a la majoria de taules de referència. Hem obtingut les dades en 651 nens i 675 nenes.

4.4.2 Dades antropomètriques de la població a l'any de vida

4.4.2.1 Pes

4.4.2.1.1 Nens

A la taula 32 veiem els estadístics descriptius per la nostra població:

Taula 32. Estadístics descriptius de la variable “pes a l’any” en els nens.

Nombre	Mitjana (g)	Desviació estàndard (g)	Mediana (g)	Moda (g)	Límit inferior- Límit superior (g)
651	10.350	1.154	10.310	11.000	7.190 – 14.900

La variable “pes a l’any” en els nens de la nostra població presenta doncs una mitjana de 10.350 gr (I.C. 95 %: 10.261-10.439) . Aquestes mitjana és superior a la de les taules de l’estudi de Bilbao que presenta una mitjana de 10.150 gr (IC 95 % 10.109 - 10.191) i aquesta diferència és estadísticament significativa.

4.4.2.1.2 Nenes

A la taula 33 veiem els estadístics descriptius per la nostra població:

Taula 33. Estadístics descriptius de la variable “pes a l’any” en les nenes.

Nombre	Mitjana (g)	Desviació estàndard (g)	Mediana (g)	Moda (g)	Límit inferior- Límit superior (g)
675	9.640	1.175	9.600	10.000	6.630 – 15.600

La variable “pes a l’any” en les nenes de la nostra població presenta doncs una mitjana de 9.640 gr (I.C. 95 %: 9.551 – 9.729) . Aquestes mitjana és superior a la de les taules de l’estudi de Bilbao que presenta una mitjana de 9.600 gr (IC 95 % 9.563 – 9.637) i aquesta diferència no és estadísticament significativa.

4.4.2.2 Talla

4.4.2.2.1 Nens

A la taula 34 veiem els estadístics descriptius per la nostra població:

Taula 34. Estadístics descriptius de la variable “talla a l’any” en els nens.

Nombre	Mitjana (cm)	Desviació estàndard (cm)	Mediana (cm)	Moda (cm)	Límit inferior- Límit superior(cm)
651	76,5	2,56	76,5	77	91 – 69,5

La variable “talla a l’any” en els nens de la nostra població presenta doncs una mitjana de 76,5 cm (I.C. 95 %: 76,3 – 76,7) . Aquesta mitjana és superior a la de les taules de l’estudi de Bilbao que presenta una mitjana de 75,08 cm (IC 95 %: 74,99 – 75,17) i aquesta diferència és estadísticament significativa.

4.4.2.2 Nenes

A la taula 35 veiem els estadístics descriptius per la nostra població:

Taula 35. Estadístics descriptius de la variable “talla a l’any” en les nenes.

Nombre	Mitjana (cm)	Desviació estàndard (cm)	Mediana (cm)	Moda (cm)	Límit inferior-Límit superior(cm)
675	74,89	2,82	75	75	69 - 83

La variable “talla a l’any” en les nenes de la nostra població presenta doncs una mitjana de 74,89 cm (I.C. 95 %: 74,68 – 75,10) . Aquesta mitjana és superior a la de les taules de l’estudi de Bilbao que presenta una mitjana de 73,55 cm (IC 95 %: 73,46 – 73,64) i aquesta diferència és estadísticament significativa.

4.4.2.3 Perímetre cranial

4.4.2.3.1 Nens

A la taula 36 veiem els estadístics descriptius per la nostra població:

Taula 36. Estadístics descriptius de la variable “perímetre cranial a l’any” en els nens.

Nombre	Mitjana (cm)	Desviació estàndard (cm)	Mediana (cm)	Moda (cm)	Límit inferior-Límit superior(cm)
651	47,17	1,29	47	47	41 - 51,5

La variable “perímetre cranial a l’any” en els nens de la nostra població presenta doncs una mitjana de 47,17 cm (I.C. 95 %: 47,07 – 47,27) . Aquesta mitjana és inferior a la de les taules de l’estudi de Bilbao que presenta una mitjana de 47,31 cm (IC 95 %: 47,27 – 47,35 cm), diferència que no és estadísticament significativa.

4.4.2.3.2 Nenes

A la taula 37 veiem els estadístics descriptius per la nostra població:

Taula 37. Estadístics descriptius de la variable “perímetre cranial a l’any” en les nenes.

Nombre	Mitjana (cm)	Desviació estàndard (cm)	Mediana (cm)	Moda (cm)	Límit inferior-Límit superior(cm)
675	45,90	1,30	46	46	40 - 50

La variable “perímetre cranial a l’any” en les nenes de la nostra població presenta doncs una mitjana de 45,9 cm (I.C. 95 %:45,8 – 46) . Aquesta mitjana és inferior a la

de les taules de l'estudi de Bilbao que presenta una mitjana de 45,98 cm (IC 95 %:
45,94 – 46,02 cm) , diferència que no és estadísticament significativa.

4.5 *Avaluació de l'efectivitat diagnòstica global del protocol de diagnòstic prenatal del Servei Català de Salut per a la detecció d'anomalies cromosòmiques i morfològiques*

4.5.1 Efectivitat del cribratge bioquímic de la T21 i del DTN obert

Per realitzar la valoració final de l'efectivitat del cribratge bioquímic per a la T21 i els DTN oberts, el confrontarem amb les dades prenatales i postnatales obtingudes fins a l'última exploració pediàtrica (almenys a l'any) per tal de minimitzar els falsos negatius.

El seguiment fins a l'any l'hem obtingut en 1274 nadons dels 1397 (91,2 %) que s'havien fet el cribratge bioquímic . Ja hem comentat que disposem del cariotip de dos fetus que no s'han pogut explorar, i per tant el nombre total de nadons a valorar en el cas de la T21 serà de 1276, mentre que per als DTN obert serà de 1274.

4.5.1.1 Efectivitat del cribratge bioquímic de la T21

Per valorar l'efectivitat de cada cribratge hem utilitzat una taula de contingència de 2x2 per a cada cribratge i tipus d'anomalia.

Considerem que el cribratge bioquímic es positiu quant tenim un índex de risc de T21 $\geq 1/270$. La taula 38 ens serveix per mesurar l'efectivitat del cribratge bioquímic per a la trisomia 21 front a l'exploració postnatal. Una embarassada amb diagnòstic posterior ecogràfic de fetus afecte de T21 no es va fer el cribratge bioquímic, ja que tenia una edat superior als 38 anys i havia signat la renúncia al procediment invasiu.

Taula 38. Taula de contingència del cribratge bioquímic en el diagnòstic de T21 respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final T21 +	Exploració postnatal final T21 -	
Cribratge bioquímic T21 +	2	137	139
Cribratge bioquímic T21 -	2	1.135	1.137
	4	1.272	1.276

La mesura de l'efectivitat del cribratge bioquímic per a la T21 ha estat la següent:

La S del 50 % (2/4) (IC 95 %: 6,8 - 93,2).

L'E del 89,2 % (1.135/1.272) (IC 95 %: 87,5 – 90,9).

El VPP de l'1,4 % (2/139) (IC 95 %: 0,2 – 5,1).

El VPN del 99,8 % (1.135/1.137) (IC 95 %: 99,4 – 100).

4.5.1.2 Efectivitat del cribratge bioquímic per al DTN obert

En aquest apartat considerem el cribratge bioquímic positiu quant trobem un valor d'AFP \geq 3,0 MoM. La taula 39 ens serveix per mesurar l'efectivitat del cribratge bioquímic per al DTN obert front a l'exploració postnatal.

Taula 39. Taula de contingència del cribratge bioquímic en el diagnòstic de DTN obert respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final DTN obert +	Exploració postnatal final DTN obert -	
Cribratge bioquímic DTN obert +	6	12	18
Cribratge bioquímic DTN obert -	1	1.255	1.256
	7	1.267	1.274

La mesura de l'efectivitat del cribratge bioquímic per al DTN obert ha estat la següent:

La S del 85,7 % (6/7) (IC 95 %: 42,1 -99,6).

L'E del 99,1 % (1.255/1.267) (IC 95 %: 98,5 – 99,6).

El VPP del 33,3 % (6/18) (IC 95 %: 13,3 – 59,0).

El VPN del 99,8 % (1.254/1.256) (IC 95 %: 99,4 – 100).

4.5.1.3 Efectivitat del cribratge bioquímic en el diagnòstic de totes les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica

En aquest apartat considerem el cribratge bioquímic positiu quan tenim un índex de risc de T21 $\geq 1/270$ o quan trobem una MoM β -HCG $< 0,2$ (indicador d'alt risc de trisomia 18 independentment de l'edat materna). La taula 40 ens serveix per mesurar l'efectivitat del cribratge bioquímic per a les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica front a l'exploració postnatal. Una embarassada amb diagnòstic ecogràfic de fetus afecte de T21 no es va fer el cribratge bioquímic, ja que tenia una edat superior als 38 anys i havia signat la renúncia al procediment invasiu.

Taula 40. Taula de contingència del cribratge bioquímic en el diagnòstic de totes les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final Anomalia cromosòmica +	Exploració postnatal final Anomalia cromosòmica -	
Cribratge bioquímic Anomalia cromosòmica +	3	138	141
Cribratge bioquímic Anomalia cromosòmica -	6	1.129	1.135
	9	1.267	1.276

La mesura de l'efectivitat del cribratge bioquímic per al total de d'anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica ha estat la següent:

La S del 33,3 % (3/9) (IC 95 %: 17,5– 70,1).

L'E del 89,1 % (1.129/1.267) (IC 95 %: 87,4 – 90,8).

El VPP del 2,1 % (3/142) (IC 95 %: 0,4 – 6,0).

El VPN del 99,5 % (1.129/1.135) (IC 95 %: 98,9 – 99,8).

4.5.2 Efectivitat l'ecografia de les 20 setmanes en el cribratge de les anomalies cromosòmiques i morfològiques amb expressió ecogràfica

En aquest apartat només es consideraran les 1.650 gestacions en què s'ha arribat a realitzar l'ecografia de les 20 setmanes.

4.5.2.1 Efectivitat de l'ecografia de les 20 setmanes en el cribratge de les anomalies cromosòmiques

S'ha aconseguit un seguiment pediàtric fins almenys l'any de vida en 1.504 nadons als que s'havia realitzat l'ecografia de les 20 setmanes (91,1 %).

4.5.2.1.1 Efectivitat de l'ecografia de les 20 setmanes en el cribratge de la T21

Per ecografia només podem obtenir una sospita diagnòstica d'una anomalia cromosòmica davant la troballa d'alguna anomalia morfològica amb alta associació a la T21 o bé per la presència dels marcadors indirectes d'anomalia cromosòmica. Els únics que s'han utilitzat amb un valor decisor per a indicar una prova invasiva és la troballa d'un edema nucal superior a 6 mm o quan es troba més d'un marcador ecogràfic en el mateix fetus. Per tant en els fetus en què s'ha donat alguna d'aquestes circumstàncies són els que hem considerat d'alt risc d'anomalia cromosòmica per ecografia.

En la taula 41 es pot comprovar la importància de la valoració dels marcadors ecogràfics indirectes d'anomalia cromosòmica per al diagnòstic de T21 en els 3 casos que s'ha realitzat la confirmació diagnòstica postnatal i que s'havien realitzat l'ecografia morfològica fetal a les 20 setmanes.

Taula 41. Marcadors ecogràfics indirectes d'anomalia cromosòmica i T21. (Font: base de dades d'ecografia de l'UDP de l'HSPST)

Cas	Troballa ecogràfica	Cariotip	Resultat obstètric
1	Edema nucal Èctasi pièlic Angle ilíac augmentat	47,XX,+21	ILE
2	Edema nucal	47,XY,+21	ILE
3	Èctasi pièlic	47,XY,+21	Èxitus perinatal

L'ecografia ha catalogat d'alt risc a 33 gestants:

- 18 pel diagnòstic d'una anomalia major,
- 15 per la presència d'un marcador indirecte d'anomalia cromosòmica:
 - 9 edemes nucals ≥ 6 mm
 - 6 marcadors indirectes múltiples.

Cal recordar que totes les anomalies morfològiques severes que es van diagnosticar en el cribratge bioquímic, no s'han realitzat l'ecografia morfològica fetal de les 20

setmanes. La taula 42 ens serveix per mesurar l'efectivitat del cribratge ecogràfic per a la T21 front a l'exploració postnatal.

Taula 42. Taula de contingència de l'ecografia de 20 setmanes en el diagnòstic de T21 respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final T21 +	Exploració postnatal final T21 -	
Exploració ecogràfica T21 +	2	31	33
Exploració ecogràfica T21 -	1	1.470	1.471
	3	1.501	1.504

L'efectivitat de l'ecografia de 20 setmanes en el cribratge de T21 ha estat la següent:

La S del 66,7 % (2/3) (IC 95%: 9,4 – 99,2).

L'E del 97,9 % (1.470/1.501) (IC 95 %: 97,2 – 98,7).

El VPP del 6,1 % (2/33) (IC 95 %: 0,7 – 20,2).

El VPN del 99,9 % (1.470/1.471) (IC 95 %: 99,6 – 100).

4.5.2.1.2 Efectivitat de l'ecografia de 20 setmanes en el cribratge de totes les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica

L'exploració neonatal ha detectat dos anomalies cromosòmiques que no s'havien detectat a l'ecografia de les 20 setmanes. Amb el seguiment pediàtric fins a l'any s'ha detectat un altra anomalia cromosòmica que no s'havia detectat ni a l'ecografia ni neonatalment.

A la taula 43 es descriuen els casos d'anomalia cromosòmica detectats a l'any de vida i les anomalies morfològiques associades que presentaven al naixement i a l'any de vida.

Taula 43. Anomalies cromosòmiques diagnosticades en l'exploració neonatal i pediàtrica a l'any de vida.

Cas	Diagnòstic neonatal	Diagnòstic pediàtric a l'any	Cariotip
1	Èctasi pièlic+M. Hirschsprung	Èxitus perinatal	47,XY,+21
2	Retrognatia Orelles d'implantació baixa Apèndix preauricular esqu. Fenedura palpebral amb inclinació antimongoloide	Retard psico-motriu Microcefàlia Dolicocefàlia Retrognatia Hipertròfia llavis menors Estenosi pulmonar Apèndix preauricular	47,XX,+22
3	Normalitat	Retard pondo-estatural Retard psico-motriu	47,XXX

A més, l'ecografia de 20 setmanes, va diagnosticar un èxitus fetal en un individu polimalformat en el moment de l'exploració. En determinar-ne el cariotip, corresponia a un fetus amb trisomia 18.

Per valorar els falsos positius en aquest apartat hem tingut el mateix criteri que en l'apartat anterior.

La taula 44 ens serveix per mesurar l'efectivitat de l'ecografia de les 20 setmanes per a les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica front a l'exploració postnatal.

Taula 44. Taula de contingència de l'ecografia de 20 setmanes en el diagnòstic de totes les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final Anomalia cromosomica +	Exploració postnatal final Anomalia cromosomica -	
Exploració ecogràfica Anomalia cromosomica +	3	30	33
Exploració ecogràfica Anomalia cromosomica -	3	1.468	1.471
	6	1.498	1.504

L'efectivitat del l'ecografia de 20 setmanes per al diagnòstic d'anomalia cromosòmica ha estat la següent:

La S del 50 % (3/6) (IC 95 %: 11,8 – 88,2).

L'E del 98,0 % (1.468/1.498) (IC 95 %:97,3 – 98,7).

El VPP del 9,1 % (3/33) (IC 95 %: 1,9 – 24,3).

El VPN del 99,8 % (1468/1471) (IC 95 %:99,4 - 100).

4.5.2.2 Efectivitat de l'ecografia de 20 setmanes en el cribatge de les anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT)

Evidentment només podem recollir els resultats dels nadons als que se'ls hi ha fet l'ecografia de les 20 setmanes (1650 fetus) i d'entre aquests els que hem pogut seguir pediàtricament fins almenys 1 any de vida (1504) que suposen un 91,1 % dels ecografiats.

D'aquests, hem trobat 36 fetus amb una exploració postnatal amb almenys una anomalia morfològica major i 8 fetus més als que els hi hem diagnosticat una malformació major amb l'exploració pediàtrica fins a l'any de vida.

A la taula 45 es descriuen les anomalies morfològiques majors diagnosticades a l'any de vida, fent menció de les que ja s'havien diagnosticat prenatalment i en el moment de finalitzar la gestació:

Taula 45. Anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) diagnosticades postnatalment a l'any de vida. (Font: Elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

Cas	Aparell	Anomalia morfològica principal	Diagnòstic ecogràfic	Diagnòstic neonatal
1	SNC	Complex Dandy-Walker	Si	Si
2	SNC	Aneurisma Vena de Galé	Si	Si
3	SNC	Mielomeningicele	Si	Si
4	Nefro-urològic	Atrofia renal bilateral	Si	Si
5	Nefro-urològic	Hidronefrosi	Si	Si
6	Nefro-urològic	Estenosi pielo-ureteral esquerra	Si	Si
7	Nefro-urològic	Estenosi pielo-ureteral esquerra	No	No
8	Nefro-urològic	Estenosi pielo-ureteral dreta	Si	Si

Cas	Aparell	Anomalia morfològica principal	Diagnòstic ecogràfic	Diagnòstic neonatal
9	Nefro-uroològic	Estenosi pielo-ureteral bilateral	Si	Si
10	Nefro-uroològic	Estenosi pielo-ureteral bilateral	Si	Si
11	Nefro-uroològic	Estenosi pielo-ureteral esquerra	Si	Si
12	Nefro-uroològic	Estenosi pielo-ureteral dreta	Si	Si
13	Nefro-uroològic	Estenosi pielo-ureteral dreta	Si	Si
14	Nefro-uroològic	Estenosi pielo-ureteral esquerra	No	No
15	Nefro-uroològic	Estenosi pielo-ureteral dreta	No	Si
16	Nefro-uroològic	Atrofia renal dreta	No	No
17	Nefro-uroològic	Hidronefrosi grau I dreta	No	Si
18	Cardiovascular	Estenosi aòrtica amb elastosi subendocàrdica	Si	Si
19	Cardiovascular	Hipoplàsia cavitats esquerres	No	Si
20	Cardiovascular	Transposició de grans artèries	Si	Si
21	Cardiovascular	CIV apical	No	No
22	Cardiovascular	CIV	No	No
23	Cardiovascular	CIV	No	Si
24	Cardiovascular	CIV subaòrtica	No	Si
25	Cardiovascular	CIV muscular	No	Si
26	Cardiovascular	CIV muscular	No	Si
27	Cardiovascular	CIV muscular	No	Si
28	Cardiovascular	CIV membranosa	No	Si
29	Cardiovascular	CIA+CIV	No	Si
30	Digestiu	Omfalocele	Si	Si
31	Respiratori	Segrest pulmonar	No	No
32	Musculoesquelètic	Hipo-aplasia EESS	Si	Si
33	Musculoesquelètic	Hèrnia diafragmàtica	Si	Si
34	Musculoesquelètic	Hèrnia diafragmàtica	No	Si
35	Musculoesquelètic	Hèrnia diafragmàtica	No	Si
36	Musculoesquelètic	Agenèsia peu i peroné esquerra	Si	Si
37	Musculoesquelètic	Deformació femoral	Si	No
38	Musculoesquelètic	Peu varo	No	Si
39	Musculoesquelètic	Peu equino-varo esquerra	Si	Si
40	Musculoesquelètic	Peu equino-varo dret	No	Si
41	Musculoesquelètic	Peu equino-varo	No	Si
42	Musculoesquelètic	Peu valgo	No	No
43	Musculoesquelètic	Peu varo aducto dret	No	Si
44	Sindròmic	Polimalformat	Si	Si

Els falsos positius ecogràfics van correspondre a 4 hidronefrosis de >6 mm sense afectació de calzes renals i a 3 sospites de malposició dels peus. Per tant, no hi va haver cap fals positiu d'anomalia morfològica severa (classificació del RCOG).

La taula 46 ens serveix per mesurar l'efectivitat de l'ecografia de les 20 setmanes per a les anomalies morfològiques majors detectables respecte a l'exploració pediàtrica a l'any de vida en la població estudi.

Taula 46. Taula de contingència de l'ecografia de les 20 setmanes en el diagnòstic de les anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final Malformació +	Exploració postnatal final Malformació -	
Exploració ecogràfica Malformació +	21	7	28
Exploració ecogràfica Malformació -	23	1.453	1.476
	44	1.460	1.504

Malformació- anomalia morfològica major detectable (classificació EUROCAT)

L'efectivitat de l'ecografia de les 20 setmanes per al diagnòstic d'anomalies morfològiques majors detectables és:

La S del 47,7 % (21/44) (IC 95 %: 33 – 62,5).

L'E del 99,5 % (1.453/1.460) (IC 95 %: 99,2 – 99,9).

El VPP del 75 % (21/28) (IC 95 %: 59 – 91).

El VPN del 98,4 % (1.453/1.476) (IC 95 %: 97,8 – 99,1).

4.5.2.3 Efectivitat de l'ecografia de 20 setmanes en el cribratge de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG)

Veurem l'efectivitat de l'ecografia de 20 setmanes en la detecció exclusivament d'aquelles malformacions que donen lloc a la mort de l'afectat o li provoquen una morbiditat severa i crònica o són susceptibles de cirurgia intrauterina o de part en centre de tercer nivell per atenció pediàtrica intensiva. A la pràctica, en aquesta valoració s'exclouen els diagnòstics de CIV i CIA, les estenosis pielo-ureterals i refluxes vesico-ureterals i les malposicions dels peus (taula 47).

Taula 47. Anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) diagnosticades postnatalment a l'any de vida. (Font: Elaboració pròpia a partir de les HC consultades)

Cas	Aparell	Anomalia morfològica principal	Diagnòstic ecogràfic	Diagnòstic neonatal
1	SNC	Complex Dandy-Walker	Si	Si
2	SNC	Aneurisma Vena de Galé	Si	Si
3	SNC	Mielomeningocele	Si	Si
4	Nefro-urològic	Atrofia renal bilateral	Si	Si
5	Digestiu	Omfalocele	Si	Si
6	Respiratori	Segrest pulmonar	No	No
7	Cardiovascular	Estenosi aòrtica amb elastosi subendocàrdica	Si	Si
8	Cardiovascular	Hipoplàsia cavitats esquerres	No	Si
9	Cardiovascular	Transposició de grans artèries	Si	Si
10	Musculoesquelètic	Hipo-aplasia EESS	Si	Si
11	Musculoesquelètic	Hèrnia diafragmàtica	Si	Si
12	Musculoesquelètic	Hèrnia diafragmàtica	No	Si
13	Musculoesquelètic	Hèrnia diafragmàtica	No	Si
14	Musculoesquelètic	Agenèsia peu i peroné esquerra	Si	Si
15	Sindròmic	Polimalformat	Si	Si

La taula 48 ens serveix per mesurar l'efectivitat de l'ecografia de les 20 setmanes per a les anomalies morfològiques majors detectables respecte a l'exploració pediàtrica a l'any de vida en la població estudi

Taula 48. Taula de contingència de l'ecografia de les 20 setmanes en el diagnòstic de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final Malformació +	Exploració postnatal final Malformació -	
Exploració ecogràfica Malformació +	11	0	11
Exploració ecogràfica Malformació -	4	1.489	1.493
	15	1.489	1.504

Malformació- anomalia morfològica severa (classificació RCOG)

La mesura de l'efectivitat del l'ecografia de les 20 setmanes per al diagnòstic de les anomalies morfològiques severes ha estat la següent:

La S del 73,3 % (11/15) (IC 95 %: 44,9 – 92,2).

L'E del 100 % (1.489/1.489) (IC 95 %: 99,8 – 100).

El VPP del 100 % (11/11) (IC 95 %: 71,5 – 100).

El VPN del 99,7 % (1.489/1.493) (IC 95 %: 99,3 – 99,9).

4.5.3 Efectivitat global del diagnòstic prenatal en la nostra població

En aquest apartat, valorem l'efectivitat global que ha tingut en la nostra població l'aplicació dels dos cribratges del programa de detecció prenatal de defectes congènits del SCS en condicions reals independentment de que s'hagin fet una o les dues proves. Aquest càlcul el farem sobre la totalitat de la població que s'ha pogut controlar fins a l'any de vida.

Dels 1.721 fetus que s'han fet almenys un dels dos cribratges prenatal i que, conformen, per tant, la nostra població d'estudi, hem recollit les dades en finalitzar la gestació (informe anatomopatològic de la necròpsia o exploració pediàtrica) en 1.680 nounats (97,6 %). El diagnòstic definitiu és el que obtenim dels informes necròpsics en les ILE o èxits intrauterins o el diagnòstic que es dona en completar l'exploració pediàtrica a l'any de vida. Aquesta dada l'hem aconseguit en 1.561 nens (90,7 %).

4.5.3.1 Efectivitat global del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de la T21

A la taula 49 es recullen les dades referents al diagnòstic prenatal de T21 en la població en la població estudi.

Taula 49. Taula de contingència del cribratge bioquímic i ecogràfic en el diagnòstic de la T21 respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final Trisomia 21 +	Exploració postnatal final Trisomia 21 -	
Cribratge bioquímic/ ecogràfic Trisomia 21 +	4	168	172
Cribratge bioquímic/ ecogràfic Trisomia 21 -	1	1.388	1.389
	5	1.556	1.561

La mesura de l'efectivitat global del cribratge conjunt bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de la T21 ha estat el següent:

Sensibilitat 80 % (4/5) (IC 95 %:28,4 – 99,5).

Especificitat 89,2 % (1.388/1.556) (IC 95 %:87,7 – 90,7).

VPP 2,3 % (4/172) (IC 95 %:0,6 - 5,8).

VPN 99,9 % (1.388/1.389) (IC 95 %:99,6 - 100).

La mitjana d'edat en les gestants amb un fetus afecte de T21 ha estat de 34,6 anys, significativament diferent que la mitjana d'edat de la població estudi (28,7 anys).

La prevalença de la T21 en la nostra població ha estat del 3 ‰ (IC 0,9 – 6,9 ‰) de les gestacions a les 15-20 setmanes (1/333) i només del 0,6 ‰ al néixer (1/1.680) (IC 95%: 0,06 – 3,4 ‰) degut a l'alta sensibilitat dels 2 cribratges bioquímic i ecogràfic (80%) i a l'oferiment i acceptació de l'ILE abans de les 22 setmanes. Representen el 21 % (4/19) de les ILE que s'han practicat a la nostra població (IC 95 %: 6,0 – 45,6 %) i el 7,9 % (5/63) dels defectes congènits (IC 95 %: 2,6 – 17,6 %).

A Catalunya, en el període d'estudi, la T21 presenta una prevalença d'un 1,7 ‰ (*Taula 50*) (IC 95 %: 1,5 – 1,9 ‰) i només el 0,4 ‰ (IC 95 %: 0,3 – 0,5 ‰) dels nadons nascuts vius (*Taula 52*). Representen el motiu d'un 29,3 % (IC 95 %: 26,2 – 32,5) de les ILE realitzades per defecte congènit fetal (*Taula 51*) i el 4,4 % (IC 95 %: 3,9 – 4,9) dels defectes congènits declarats.

Aquestes diferències no són en cap dels casos estadísticament significatives i confirmen la representativitat de la nostra mostra poblacional.

Taula 50. Freqüència de la T21 i dels defectes congènits a Catalunya. (Font: CMBDAH del SCS Registre d'ILE DGRS)

	1998	1999	2000	Total
T21	85	105	114	304
Nombre defectes congènits	2.173	2.428	2.309	6.910
Nombre d'embarassos	57.275	59.937	64.216	181.428

Taula 51. ILE per T21 a Catalunya. (Font: CMBDAH del SCS Registre d'ILE DGRS)

	1998	1999	2000	Total
ILE per T21	62	84	89	235
Total ILE	261	264	277	802

Taula 52. Nascuts vius amb T21 a Catalunya. (Font: CMBDAH del SCS Registre d'ILE DGRS)

	1998	1999	2000	Total
Nascuts vius amb T21	23	21	25	69
Total nascuts vius	57.014	59.673	63.939	180.626

4.5.3.2 Efectivitat global del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de totes les anomalies cromosòmiques

Sobre la mateixa població de 1.681 fetus veiem els resultats a la taula 53.

Taula 53. Taula de contingència del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de totes les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final An. Cromos. +	Exploració postnatal final An. Cromos. -	
Cribratge bioquímic/ ecogràfic An. Cromos. +	6	166	172
Cribratge bioquímic/ ecogràfic An. Cromos. -	3	1.386	1.389
	9	1.552	1.561

An. Cromos.- Anomalia cromosòmica

La mesura de l'efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per a les anomalies cromosòmiques és la següent:

Sensibilitat 66,7 % (6/9) (IC 95 %:29,9 – 92,5).

Especificitat 89,3 % (1.386/1.552) (IC 95 %:87,8 – 90,8).

VPP 3,5 % (6/172) (IC 95 %:0,7– 6,2).

VPN 99,8 % (1.386/1.389) (IC 95 %:99,4 – 100).

La prevalença de les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica en la nostra població ha estat del 5,2 ‰ (IC 1,8 – 8,6 ‰) de les gestacions a les 15-20 setmanes (1/285) i només del 1,8 ‰ al néixer (3/1.680) (IC 95 %: 0,4 – 5,2 ‰) degut a la bona sensibilitat dels 2 cribratges bioquímic i ecogràfic (66,7%) i a l'oferiment i acceptació de l'ILE abans de les 22 setmanes. Representen el 31,6 % de les ILE que s'han practicat a la nostra població (IC 95 %: 12,6 – 56,5 %) i el 14,3 % (9/63) dels defectes congènits (IC 95 %: 5,6 – 22,9 %).

A Catalunya, en el període d'estudi, les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica presenten una prevalença d'un 2,8 ‰ (*Taula 54*) (IC 95 %: 2,5 – 3,0 ‰) a les 20 setmanes i només un 0,6 ‰ (IC 95 %: 0,5 – 0,7 ‰) dels nadons nascuts vius (*Taula 56*). Representen el motiu d'un 48,1 % (IC 95 %: 44,7 – 51,6 %) de les ILE realitzades per defecte congènit fetal (*Taula 55*) i el 7,3 % (IC 95 %: 6,7 – 7,9) dels defectes congènits declarats.

Aquestes diferències no són en cap dels casos estadísticament significatives i confirmen la representativitat de la nostra mostra poblacional.

Taula 54. Freqüència d'anomalies cromosòmiques i defectes congènits a Catalunya.

(Font: CMBDAH del SCS Registre d'ILE DGRS)

	1998	1999	2000	Total
Anomalia cromosòmica	156	170	178	504
Nombre defectes congènits	2.173	2.428	2.309	6.910
Nombre d'embarassos	57.275	59.937	64.216	181.428

Taula 55. ILE per anomalia cromosòmica a Catalunya. (Font: CMBDAH del SCS Registre d'ILE DGRS)

	1998	1999	2000	Total
ILE per anomalia cromosòmica	119	128	139	386
Total ILE	261	264	277	802

Taula 56. Nascuts vius amb anomalia cromosòmica a Catalunya. (Font: CMBDAH del SCS Registre d'ILE DGRS)

	1998	1999	2000	Total
Nascuts vius amb T21	36	37	35	108
Total nascuts vius	57.014	59.673	63.939	180.626

4.5.3.3 Efectivitat global del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de les anomalies morfològiques

S'hi inclouen les anomalies morfològiques diagnosticades per ecografia i els DTN diagnosticats per cribratge bioquímic. La població en què disposem d'informació neonatal o necròpsica és de 1.645 fetus als que se'ls hi ha realitzat l'ecografia de les 20 setmanes, i 7 gestants en què no se'ls hi va fer l'ecografia de cribratge per haver-se realitzat una ILE secundària al diagnòstic de DTN obert (6 gestants) i un altra gestant que es va realitzar una ILE secundària al diagnòstic d'agenèsia renal bilateral.

4.5.3.3.1 Efectivitat global del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de les anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT)

La taula 57 ens serveix per mesurar l'efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per a les anomalies morfològiques majors detectables respecte a l'exploració pediàtrica a l'any de vida en la població estudi

Taula 57. Taula de contingència del cribratge bioquímic i ecogràfic en el diagnòstic d'anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final Malformació +	Exploració postnatal final Malformació -	
Cribratge bio- químic/ecogràfic Malformació +	28	23	51
Cribratge bio- químic/ecogràfic Malformació -	23	1.487	1.510
	51	1.510	1.561

Malformació- anomalia morfològica major detectable (classificació EUROCAT)

La mesura de l'efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de les anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) és la següent:

Sensibilitat 54,9 % (28/51) (IC 95 %:41,2 – 68,6).

Especificitat 98,5 % (1.487/1.510) (IC 95 %:97,9 – 99,1).

VPP 54,9 % (28/51) (IC 95 %:41,2 – 68,6).

VPN 98,5 % (1.487/1.510) (IC 95 %:97,9 – 99,1).

La prevalença d'anomalies morfològiques aplicant els criteris del ICD-10 modificat ha estat del 2,7 % (46/1.680) (IC 95 %: 2,0 – 3,6 %) i quan hem aplicat els criteris de severitat de la classificació del RCOG la prevalença ha estat del 1 % (0,6-1,6 %). Si estenem els criteris d'inclusió i hi afegim les malformacions que havíem exclòs del llistat de l'EUROCAT per no ser detectables la prevalença augmentaria al 3,3 % (56/1.680) (IC 95 %: 2,5 - 4,3). En resum, en la nostra població hi ha un 3,3% d'anomalies morfològiques majors, un 2,7% d'anomalies majors detectables i un 1% d'anomalies severes.

Les dades són similars a les publicades a la literatura en funció dels criteris d'inclusió i exclusió considerats. A nivell de Catalunya hem calculat la prevalença sobre les taules de freqüència d'anomalies congènites i restant-hi les anomalies cromosòmiques. La prevalença que ens apareix és de 3,6 % (IC 95%:3,5 – 3,7 %) (veure taula 58). Per tant no trobem diferències estadísticament significatives amb la nostra població.

Taula 58. Freqüència de les anomalies morfològiques a Catalunya. Període 1998-2000.
 (CMBDAH del SCS Registre d'ILE DGRS)

	1998	1999	2000	Total
Anomalies morfològiques	2.116	2.258	2.131	6.505
Nombre d'embarassos	57.275	59.937	64.216	181.428

4.5.3.3.2 Efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG)

La taula 59 ens serveix per mesurar l'efectivitat de l'ecografia de les 20 setmanes per a les anomalies morfològiques severes respecte a l'exploració pediàtrica a l'any de vida en la població estudi.

Taula 59. Taula de contingència del cribratge bioquímic i ecogràfic en el diagnòstic d'anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final Malformació +	Exploració postnatal final Malformació -	
Cribratge bio-químic/ecogràfic Malformació +	18	12	30
Cribratge seqüencial Malformació -	4	1.527	1.531
	22	1.539	1.561

Malformació- anomalia morfològica severa (classificació RCOG)

L'efectivitat de l'aplicació del cribratge bioquímic i ecogràfic en el diagnòstic de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) ha estat la següent:

Sensibilitat 81,8 % (18/22) (IC 95 %:59,7 – 94,8).

Especifitat 99,2 % (1.527/1.539) (IC 95 %:98,8 – 99,7).

VPP 60 % (18/30) (IC 95 %:42,5 – 77,5).

VPN 99,7 % (1.527/1.531) (IC 95 %:99,3 – 99,9).

4.5.3.3 Efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic dels DTN oberts

La taula 60 ens serveix per mesurar l'efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per als DTN oberts respecte a l'exploració postnatal en la població estudi

Taula 60. Taula de contingència del cribratge bioquímic i ecogràfic en el diagnòstic dels DTN oberts respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final DTN obert +	Exploració postnatal final DTN obert -	
Cribratge bio-químic/ecogràfic DTN obert +	7	12	19
Cribratge bio-químic/ecogràfic DTN obert -	0	1.542	1.542
	7	1.554	1.561

La mesura de l'efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per als DTN oberts ha estat la següent:

Sensibilitat 100 % (7/7) (IC 95 %:59 - 100).

Especifitat 99,2 % (1.542/1.554) (IC 95 %:98,8 – 99,7).

VPP 36,8 % (7/19) (IC 95 %:16,3 – 61,6).

VPN 100 % (1.542/1.542) (IC 95 %:99,8 - 100).

La prevalença a la nostra població és del 4,2 ‰ (7/1680) (IC 95 %: 8,6 -1,6 ‰) o 1/240 fetus a les 15-20 setmanes de gestació. Els acranis tenen una prevalença del 0,6 ‰, mentre que en el mielomeningocele la prevalença ha estat extremadament alta, del 3,6 ‰. Tots els fetus s'han sotmès a una ILE menys un que va avortar espontàniament. Degut a aquest diagnòstic, es pot considerar que el nombre de fetus amb DTN que haguessin nascut sense l'aplicació del protocol de diagnòstic prenatal hagués estat del 3,6 ‰ (6/1680) (IC 95 %:1,3–7,5 ‰) o 1/280 fetus. De fet, doncs la prevalença dels DTN oberts que trobem en nounats vius és del 0 % degut majoritàriament a l'alta sensibilitat del programa de cribratge i a l'oferiment i acceptació de l'ILE que comporta que aquest nadons no es contabilitzin a les taxes de mortalitat perinatal.

A Catalunya, en el període d'estudi, els DTN presenten una prevalença d'un 0,75 ‰ (*Taula 61*) (IC 95 %:0,6–0,9 ‰) o 1/1.333 fetus. Aquesta prevalença és significativament inferior a la trobada a la nostra població. A Catalunya, els DTN oberts representen un 2 % dels defectes congènits diagnosticats en el període i un 12,2 % de les ILE per defecte congènit (*Taula 62*). Finalment veiem que representen el 0,1 ‰ de tots els nadons nascuts vius (*Taula 63*). En 6 casos s'ha produït una mort perinatal.

Si considerem les dades de la regió sanitària de Tarragona trobem una prevalença una mica superior, l'1,3 ‰ (IC 95 %: 0,6 – 1,9 ‰) i per tant a aquest nivell les diferències no són estadísticament significatives.

Taula 61. Freqüència dels DTN a Catalunya. (CMBDAH del SCS Registre d'ILE DGRS)

	1998	1999	2000	Total
DTN	53	44	39	136
Nombre defectes congènits	2.173	2.428	2.309	6.910
Nombre d'embarassos	57.275	59.937	64.216	181.428

Taula 62. ILE per DTN a Catalunya. (CMBDAH del SCS Registre d'ILE DGRS)

	1998	1999	2000	Total
ILE per DTN	32	36	30	98
Total ILE	261	264	277	802

Taula 63. Nascuts vius amb DTN a Catalunya. (CMBDAH del SCS Registre d'ILE DGRS)

	1998	1999	2000	Total
Nascuts vius amb DTN	17	8	7	32
Total nascuts vius	57.275	59.937	64.216	181.428

La prevalença a Espanya, segons dades del ECECMC només registra nascuts vius, representa un 0,2 ‰, sobretot a expenses de l'espina bífida oberta. L'anencefàlia pràcticament es presenta en 0,02 ‰ dels nascuts explorats (és a dir en 2 de cada 100.000 nascuts)

4.5.3.4 Efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques

Valorem l'efectivitat global per a les dos classificacions d'anomalies morfològiques que hem seguit durant tot el treball.

4.5.3.4.1 Efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT)

La taula 64 ens serveix per mesurar l'efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per la valoració de totes les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica i les anomalies morfològiques majors detectables seguint la classificació de l'estudi EUROCAT en la població estudi.

Taula 64. Taula de contingència del cribratge bioquímic i ecogràfic en el diagnòstic global d'anomalies cromosòmiques i morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) respecte a l'exploració postnatal final.

	Explor. Postnatal final Anomalia cromosòmica o morfològica+	Explor. Postnatal final Anomalia cromosòmica o morfològica -	
Cribratge bio-químic/ecogràfic Anomalia cromosomica o morfoloica +	33	189	222
Cribratge bio-químic/ecogràfic Anomalia cromosomica o morfoloica -	26	1.313	1.339
	59	1.502	1.561

La mesura de l'efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica i les anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT modificats) ha estat la següent:

Sensibilitat 55,9 % (33/59) (IC 95 %:43,3 – 68,6).

Especificitat 87,4 % (1.313/1.502) (IC 95 %:85,7 – 89,1).

VPP 14,9 % (33/222) (IC 95 %:10,2 – 19,5).

VPN 98,1 % (1.313/1.339) (IC 95 %:97,3 – 98,8).

La prevalença l'hem calculada en l'exploració neonatal hospitalària (sobre un total de 1.680 fetus) per tal de poder-la comparar amb les dades publicades per el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

D'aquesta manera trobem una prevalença del 2,9 % (49/1.680) (IC 95 %: 2,2 -3,8) de les gestacions.

La prevalença a Catalunya en l'exploració neonatal (o l'informe necròptic en el cas d'èxitus fetal) ha estat del 3,8 % (IC 95 %: 3,7-3,9 %). (veure taula 65):

Taula 65. Freqüència dels defectes congènits a Catalunya. (CMBDAH del SCS Registre d'ILE DGRS)

	1998	1999	2000	Total
Anomalies morfològiques	2.173	2.428	2.309	6.910
Nombre d'embarassos	57.275	59.937	64.216	181.428

Per tant les prevalences en l'exploració neonatal no tenen diferències estadísticament significatives.

També hem calculat la prevalença a l'any de vida. Aquesta s'ha pogut calcular només sobre el nombre d'individus seguits fins a l'any (i també sobre els informes necròptics dels èxitus fetals). En total s'ha calculat sobre 1.561 nens. La prevalença ha estat del 3,9 % (61/1.561) (IC 95 %: 3,0 – 5,0). Aquesta dada no s'ha pogut recollir a nivell de Catalunya i pot estar sobrevalorada pel fet de que el seguiment a l'any ha estat d'aproximadament el 90 % de la població total.

Donat que hi ha hagut 19 ILE i 3 fetus que han estat èxitus espontàniament, la prevalença en nascuts vius seria en l'exploració a l'any de vida del 2,5 % (IC 95 %: 1,8-2,4) (39/1.561).

4.5.3.4.2 Efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques severes (RCOG)

La taula 66 ens serveix per mesurar l'efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per la valoració de totes les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica i les anomalies morfològiques severes seguint la classificació del RCOG en la població estudi.

Taula 66. Taula de contingència del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques severes (Classificació RCOG) respecte a l'exploració postnatal final.

	Explor. postnatal final Anomalia cromosomica o morfoloica+	Explor. postnatal final Anomalia cromosomica o morfoloica-	
Cribratge bio-químic/ecogràfic An. cromosomica o morfoloica +	23	178	201
Cribratge bio-químic/ecogràfic Anomalia cromosomica o morfoloica -	7	1.353	1.360
	30	1.531	1.561

La mesura de l'efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica i les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) ha estat la següent:

Sensibilitat 76,7 % (23/30) (IC 95 %:61,5 – 98,8).

Especificitat 88,4 % (1.353/1.531) (IC 95 %:86,8 – 90).

VPP 11,4 % (23/201) (IC 95 %:7 – 15,8).

VPN 99,5 % (1.353/1.360) (IC 95 %:99,1 – 99,9).

4.5.4 Efectivitat de l'exploració postnatal i neonatal hospitalària en comparació a l'exploració postnatal final i pediàtrica en el primer any de vida

Per no sobrevalorar l'efectivitat de l'exploració neonatal hospitalària, hem de distingir dos patrons de referència per tal de valorar l'efectivitat de l'exploració postnatal i neonatal respectivament (veure punt 3.11 de Material i Mètodes):

- els 1561 individus dels que disposem dades definitives(exploració postnatal final)

- els 1523 nens vius (1561-38 èxits prenatals o ILE) que han seguit el programa nen sà (exploració pediàtrica a l'any) per no sobrevalorar els nens que ja tenen un diagnòstic prenatal de seguretat. Si es vol valorar realment l'efectivitat de l'exploració neonatal hospitalària en comparació al seguiment pediàtric fins a l'any de vida, hem d'excloure totes les anomalies diagnosticades prenatalment.

4.5.4.1 Efectivitat de l'exploració postnatal per al diagnòstic de les anomalies cromosòmiques

El fals negatiu de l'exploració neonatal (taula 67) és un 47,XXX detectat per un retard pondero-estatural i un retard psicomotor que es va detectar al llarg del seguiment durant el primer any. El fals positiu, és una nena a la que per un retard de creixement intrauterí, junt amb les seves característiques físiques presents en l'exploració en el moment del part se li va demanar un cariotip que va resultar euploide (46,XX).

Taula 67. Taula de contingència de l'exploració postnatal en al diagnòstic de les anomalies cromosòmiques respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final An. Cromosòm. +	Exploració postnatal final An. Cromosòm. -	
Exploració postnatal An. Cromosòm. +	8	1	9
Exploració postnatal An. Cromosòm -	1	1.550	1.551
	9	1.551	1.561

An. Cromosòm. - anomalia cromosòmica amb rellevància clínica

L'efectivitat de l'exploració postnatal per a les anomalies cromosòmiques és la següent:

Sensibilitat 88,9 % (8/9) (IC 95 %:51,8 – 99,7).

Especificitat 99,9 % (1.550/1.551) (IC 95 %:99,6 - 100).

VPP 88,9 % (8/9) (IC 95 %:51,8 – 99,7).

VPN 99,9 % (1.550/1.551) (IC 95 %:99,6 - 100).

4.5.4.2 Efectivitat de l'exploració neonatal per al diagnòstic de les anomalies cromosòmiques

De tota manera, la majoria d'aquestes anomalies cromosòmiques corresponen a un diagnòstic de l'informe anatomopatològic. Si volem valorar realment l'efectivitat de l'exploració neonatal hospitalària (s'abreuja com a exploració neonatal a les taules 68, 70, 72, 74 i 76) front al seguiment pediàtric fins a l'any de vida (s'abreuja com a exploració pediàtrica a les taules 68, 70, 72, 74 i 76), hem d'excloure totes les anomalies cromosòmiques diagnosticades prenatalment. L'exploració hospitalària neonatal en comparació a l'exploració pediàtrica a l'any queda reflectida a la taula 68:

Taula 68. Taula de contingència de l'exploració neonatal en el diagnòstic de les anomalies cromosòmiques respecte a l'exploració pediàtrica a l'any de vida.

	Exploració pediàtrica An. Cromosòm. +	Exploració pediàtrica An. Cromosòm. -	
Exploració neonatal An. Cromosòm. +	2	1	3
Exploració neonatal An. Cromosòm -	1	1.519	1.520
	3	1.520	1.523

L'efectivitat de l'exploració neonatal per al diagnòstic d'anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica és la següent:

Sensibilitat 66,7 % (2/3) (IC 95 %:9,43 – 99,2).

Especificitat 99,9 % (1.519/1.520) (IC 95 %:99,6 - 100).

VPP 66,7 % (2/3) (IC 95 %:9,43 – 99,2).

VPN 99,9 % (1.519/1.520) (IC 95 %:99,6 - 100).

4.5.4.3 Efectivitat de l'exploració postnatal per al diagnòstic de les anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT)

La taula 69 ens serveix per mesurar l'efectivitat de l'exploració postnatal per la valoració de les anomalies morfològiques majors detectables per ecografia (EUROCAT) en la població estudi.

Taula 69. Taula de contingència de l'exploració postnatal en el diagnòstic de les anomalies morfològiques majors detectables per ecografia (classificació EUROCAT) respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final An. Morfològ. +	Exploració postnatal final An. Morfològ. -	
Exploració postnatal An. Morfològ. +	41	1	42
Exploració postnatal An. Morfològ. -	10	1.509	1.519
	51	1.510	1.561

An. Morfològ.-Anomalies morfològiques majors detectables(Classificació EUROCAT)

L'efectivitat de l'exploració postnatal per al diagnòstic d'anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) és la següent:

Sensibilitat 80,4 % (41/51) (IC 95 %:69,5 – 91,3).

Especifitat 99,9 % (1.509/1.510) (IC 95 %:99,6 - 100).

VPP 97,6 % (41/42) (IC 95 %:87,4 – 99,9).

VPN 99,3 % (1.509/1.519) (IC 95 %:98,9 – 99,7).

4.5.4.4 Efectivitat de l'exploració neonatal per al diagnòstic d'anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT)

Si s'exclouen els informes necròpsics queden els valors de la taula 70.

Taula 70. Taula de contingència de l'exploració neonatal en el diagnòstic de les anomalies morfològiques majors detectables per ecografia (classificació EUROCAT) respecte a l'exploració pediàtrica a l'any de vida.

	Exploració pediàtrica An. Morfològ. +	Exploració pediàtrica An. Morfològ. -	
Exploració neonatal An. Morfològ. +	27	1	28
Exploració neonatal An. Morfològ. -	10	1.485	1.495
	37	1.486	1.523

An. Morfològ- Anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT modif.)

L'efectivitat de l'exploració neonatal per al diagnòstic d'anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) és la següent:

Sensibilitat 73 % (27/37) (IC 95 %:58,7 – 87,3).

Especifitat 99,9 % (1.485/1.486) (IC 95 %:99,6 - 100).

VPP 96,4 % (27/28) (IC 95 %:81,6 – 99,9).

VPN 99,3 % (1.485/1.495) (IC 95 %:98,9 – 99,7).

4.5.4.5 Efectivitat de l'exploració postnatal per al diagnòstic de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG)

La taula 71 ens serveix per mesurar l'efectivitat de l'exploració postnatal per la valoració de les anomalies morfològiques severes seguint la classificació del RCOG en la població estudi.

Taula 71. Taula de contingència de l'exploració postnatal en el diagnòstic de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final An. Morfològ. +	Exploració postnatal final An. Morfològ. -	
Exploració posnata An. Morfològ. +	22	0	22
Exploració posnata An. Morfològ. -	1	1.538	1.539
	23	1.538	1.561

An. Morfològ- Anomalies morfològiques severes (classificació RCOG)

L'efectivitat de l'exploració postnatal per al diagnòstic d'anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) és la següent:

Sensibilitat 95,7 % (22/23) (IC 95 %:78,0 – 99,9).

Especifitat 100 % (1.538/1.538) (IC 95 %:99,8 - 100).

VPP 100 % (22/22) (IC 95 %:84,6 – 100).

VPN 99,9 % (1.538/1.539) (IC 95 %:99,6 – 100).

4.5.4.6 Efectivitat de l'exploració neonatal per al diagnòstic de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG)

Si s'exclouen els informes necròpsics queda la taula 72:

Taula 72. Taula de contingència de l'exploració neonatal en el diagnòstic d'anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) respecte a l'exploració pediàtrica a l'any de vida

	Exploració hospitalària An. Morfològ. +	Exploració hospitalària An. Morfològ. -	
Exploració neonatal An. Morfològ. +	7	0	7
Exploració neonatal An. Morfològ. -	1	1.515	1.516
	8	1.515	1.523

An. Morfològ- Anomalies morfològiques severes (classificació RCOG)

L'efectivitat de l'exploració neonatal per al diagnòstic d'anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) és la següent:

Sensibilitat 87,5 % (7/8) (IC 95 %:47,3 – 99,7).

Especificitat 100 % (1.515/1.515) (IC 95 %:99,8 - 100).

VPP 100 % (7/7) (IC 95 %:59,0 – 100).

VPN 99,9 % (1.515/1.516) (IC 95 %:99,6 – 100).

4.5.4.7 Efectivitat de l'exploració postnatal per al diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT)

La taula 73 ens serveix per mesurar l'efectivitat de l'exploració postnatal per la valoració de les anomalies cromosòmiques i morfològiques majors detectables ecogràficament (EUROCAT) en la població estudi.

Taula 73. Taula de contingència de l'exploració postnatal en el diagnòstic global d'anomalies cromosòmiques i morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final An. Morfològ. o cromosòmica +	Exploració postnatal final An. Morfològ. o cromosòmica -	
Exploració posnatal An. Morfològ. o cromosòmica +	49	2	51
Exploració posnatal An. Morfològ. o cromosòmica -	11	1.499	1.510
	60	1.501	1.561

An. Morfològ-Anomalies morfològiques majors detectables(Classificació EUROCAT)

L'efectivitat de l'exploració postnatal per al diagnòstic d'anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) i cromosòmiques és la següent:

Sensibilitat 81,7 % (49/60) (IC 95 %:71,9 – 91,5).

Especificitat 99,9 % (1.499/1.501) (IC 95 %:99,5 - 100).

VPP 96,1 % (49/51) (IC 95 %:86,5 – 99,5).

VPN 99,3 % (1.499/1.510) (IC 95 %:98,8 – 99,7).

4.5.4.8 Efectivitat de l'exploració neonatal per al diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT)

Si s'exclouen els fetus morts intrauterinament i les ILE (en els que el diagnòstic es deriva de l'informe anatomopatològic i per tant no pot variar amb l'any de seguiment), obtenim les següents dades (taula 74):

Taula 74. Taula de contingència de l'exploració neonatal en el diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) respecte a l'exploració pediàtrica a l'any de vida.

	Exploració pediàtrica An. Morfològ. o cromosòmica +	Exploració pediàtrica An. Morfològ. o cromosòmica -	
Exploració neonatal An. Morfològ. o cromosòmica +	27	2	29
Exploració neonatal An. Morfològ. o cromosòmica -	11	1.483	1.494
	38	1.485	1.523

An. Morfològ-Anomalies morfològiques majors detectables(Classificació EUROCAT)

L'efectivitat de l'exploració neonatal per al diagnòstic d'anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) i cromosòmiques és la següent:

Sensibilitat 71,1 % (27/38) (IC 95 %:56,6 – 85,5).

Especifitat 99,9 % (1.483/1.485) (IC 95 %:99,5 - 100).

VPP 93,1 % (27/29) (IC 95 %:77,2 – 99,2).

VPN 99,3 % (1.483/1.494) (IC 95 %:98,8 – 99,7).

4.5.4.9 Efectivitat de l'exploració postnatal per al diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques severes (classificació RCOG)

La taula 75 ens serveix per mesurar l'efectivitat de l'exploració postnatal per la valoració de les anomalies cromosòmiques i morfològiques severes (RCOG) en la població estudi.

Taula 75. Taula de contingència de l'exploració postnatal en el diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques severes (classificació RCOG) respecte a l'exploració postnatal final.

	Exploració postnatal final An. Morfològ. o cromosòmica +	Exploració postnatal final An. Morfològ. o cromosòmica -	
Exploració postnatal An. Morfològ. o cromosòmica +	29	0	29
Exploració postnatal An. Morfològ. o cromosòmica -	2	1.530	1.532
	31	1.530	1.561

An. Morfològ- Anomalies morfològiques severes(Classificació RCOG)

L'efectivitat de l'exploració postnatal per al diagnòstic d'anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) i cromosòmiques és la següent:

Sensibilitat 93,5 % (29/31) (IC 95 %:78,6 – 99,2).

Especifitat 100 % (1.530/1.530) (IC 95 %:99,8 - 100).

VPP 100 % (29/29) (IC 95 %:88,1 – 100).

VPN 99,9 % (1.530/1.532) (IC 95 %:99,5 – 100).

4.5.4.10 Efectivitat de l'exploració neonatal per al diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques severes (classificació RCOG)

Si s'exclouen els fetus morts intrauterinament i les ILE (en els que el diagnòstic es deriva de l'informe anatomopatològic i per tant no pot variar amb l'any de seguiment), obtenim les següents dades (taula 76):

Taula 76. Taula de contingència de l'exploració neonatal en el diagnòstic global d'anomalies cromosòmiques i morfològiques severes (classificació RCOG) respecte a l'exploració pediàtrica a l'any de vida.

	Exploració pediàtrica An. Morfològ. o cromosòmica +	Exploració pediàtrica An. Morfològ. o cromosòmica -	
Exploració neonatal An. Morfològ. o cromosòmica +	9	0	9
Exploració neonatal An. Morfològ. o cromosòmica -	2	1.512	1.514
	11	1.512	1.523

An. Morfològ-Anomalies morfològiques severes (Classificació RCOG)

L'efectivitat de l'exploració neonatal per al diagnòstic d'anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) i cromosòmiques és la següent:

Sensibilitat 81,8 % (9/11) (IC 95 %:48,2 – 97,7).

Especifitat 100 % (1.512/1.512) (IC 95 %:99,8 - 100).

VPP 100 % (9/9) (IC 95 %:66,4– 100).

VPN 99,9 % (1.512/1.514) (IC 95 %:99,5 – 100).

5 DISCUSSIÓ

5.1 *Característiques de la població estudiada*

La sanitat pública a Catalunya, és universal, però no és utilitzada per la totalitat de la seva població. Com s'ha esmentat en l'apartat de Resultats, els 1.721 fetus de les gestants que han entrat en contacte amb la UDP representen el 62,1 % de tots els nadons empadronats en els municipis assignats a les ABS que depenen de l'HSPST. Aquest percentatge no és substancialment diferent al de la totalitat de Catalunya. En el mateix període de temps, el percentatge de parts assistits per la sanitat pública a Catalunya ha estat del 66,3 % (113.836/171.815) (Indicadors de Salut Materno-infantil a Catalunya).

Els 4 punts percentuals de diferència que trobem en la cobertura de la sanitat pública entre la població d'estudi i el total de Catalunya es podria explicar per dues circumstàncies:

- pot haver-hi una petita proporció de gestants controlades per la sanitat pública en una comarca veïna per raons de comoditat o de residència dels familiars, i
- les dades de cobertura de la sanitat pública a Catalunya es refereixen al moment del part i les de la cobertura a la nostra població es refereixen al control prenatal abans de les 22 setmanes, que sens dubte es inferior.

Com que aquest treball es limita a l'àmbit de la sanitat pública, ens ha estat impossible recollir les dades de tota la població que tenim assignada. Per intentar validar la mostra amb la que hem treballat hem analitzat les característiques demogràfiques de la població que tenim assignada, respecte a les del total de Catalunya i posteriorment hem comparat els indicadors de salut materno-infantil i les dades descriptives del part en la població estudiada amb els de la província de Tarragona i Catalunya.

5.1.1 Dades demogràfiques

En el període d'estudi s'ha produït un augment en la població que tenim assignada que queda reflectida en les dades dels padrons municipals. Aquest increment ha estat del 17 %, molt superior al de Catalunya en el mateix període de temps, que només ha estat del 3,5%. És a dir, la població assignada a les nostres ABS s'ha incrementat en

el període d'estudi més que a la totalitat de Catalunya, passant d'aportar el 1,29 % al 1,46 % sobre el còmput total de la seva població (taula 5).

En relació a la població de nens amb edat inferior als 3 anys, les dades a Catalunya de l'any 2001 (IDESCAT) ens indiquen que estava formada per 171.461 nens. Per tant la població menor de 3 anys de la nostra àrea d'estudi representa l'1,59 % de la totalitat de Catalunya. D'aquestes dades sembla concloure's que la taxa de natalitat de la població estudiada és lleugerament superior que a la resta de Catalunya considerada globalment.

5.1.2 Indicadors de salut materno-infantil

En relació als indicadors de salut materno-infantil, podem afirmar que tant la taxa de mortalitat perinatal com la infantil no han presentat diferències estadísticament significatives ni amb la província de Tarragona ni amb Catalunya i per tant reforcen la validesa de la mostra.

En no tenir un seguiment del 100 % dels individus estudiats, ambdues taxes podrien estar infraestimades en una proporció inversa a la taxa de seguiment aconseguida en finalitzar la gestació i a l'any de vida, que en la nostra població han estat del 97,6 i 90,5 % respectivament. De fet, en la publicació d'indicadors de salut materno-infantil a Catalunya del Departament de Sanitat i Seguretat Social s'aplica un factor de correcció del 30%, obtingut en un estudi propi sobre l'infradeclaració en les morts fetals a Catalunya de l'any 1994 (Armelles et al., 2002), que és coincident amb l'infraregistrament detectat l'any 1997 a la ciutat de Barcelona (Ferrando et al., 1997). Evidentment, en el nostre estudi no els hem aplicat, ja que les taxes de seguiment han estat òptimes.

5.1.3 Dades obstètriques. Anàlisi descriptiva dels naixements

Mentre que no s'han trobat diferències estadísticament significatives pel que fa al sexe dels nadons quan es compara la població d'estudi amb la de la província de Tarragona i Catalunya, sí que se n'han trobat en el pes dels nadons amb un augment del grup de sobrepès en la nostra població (5,5 %) en relació a Catalunya (4,5 %).

La població estudiada també ha presentat un augment significatiu en el nombre de parts no complicats en relació a la província de Tarragona i a Catalunya, que pot ser

degut a que, a Catalunya, el percentatge de cesàries a la sanitat privada és un 50 % superior del de la sanitat pública. De fet, la diferència desapareix quan només analitzem les dades a nivell de la sanitat pública. Un altre factor a tenir en compte per valorar aquesta diferència és l'edat mitjana de la nostra població en relació a la de Catalunya, ja que segons dades del SCS quant més baixa és l'edat materna més augmenten els parts no complicats.

Respecte a l'edat materna, la població estudiada és més jove i trobem una proporció de gestants de 35 o més anys significativament menor en la nostra població. Aquest fet pot ser conseqüència de dos fets documentats per el SCS:

- a Catalunya augmenta l'assistència privada a mesura que augmenta l'edat materna i,
- l'entorn més rural de la població estudiada. En aquest sentit mencionem que la proporció de gestants de la província de Tarragona (amb només dues ciutats amb més de 100.000 habitants) amb una edat de 35 o més anys és significativament inferior a les de Catalunya (on la ciutat de Barcelona aporta del 20 al 25 % del nombre total de parts).

5.2 Cribratges prenatals

5.2.1 Cribratge bioquímic

El cribratge bioquímic que s'ha avaluat en aquesta tesi es el que és va implementar el 1998 a partir del Programa de Diagnòstic Prenatal de Catalunya i que s'anomena a la literatura anglosaxona "double test" (perquè es determinen dos marcadors bioquímic: l'AFP i la β -hCG) amb datació ecografia.

Malgrat que col·loquialment, se l'ha denominat "triple screening" fent referència a les 3 principals variables que entren en el càlcul del risc (edat materna, β -HCG i AFP sèriques), se l'ha de diferenciar a l'hora de repassar la literatura del "triple test", ja que aquest es refereix a tres variables bioquímiques: les dos esmentades i l'estriol no conjugat.

5.2.1.1 Cribatge bioquímic de DTN oberts

Els DTN són, darrera les cardiopaties, la segona anomalia morfològica aïllada (no sindròmica) més freqüent, amb una prevalença mundial de l'1,4 al 2 ‰ dels nascuts vius (Cunningham et al., 2001), abans de l'introducció de les diferents estratègies de diagnòstic prenatal. La prevalença basal que hem observat a la nostra població és sorprenentment elevada, de 4,2 ‰ fetus. Degut al diagnòstic prenatal i a les ILE que s'han practicat una vegada realitzat el diagnòstic, la prevalença en els nounats ha estat del 0 ‰. Aquests resultats els analitzarem amb detall més endavant.

L'origen dels DTN és multifactorial. Tot i no seguir un patró d'herència mendeliana, s'ha observat una certa agregació familiar, de manera que el fet de tenir un fill afecte multiplica per 10 el risc en una nova gestació i si l'antecedent és de dos fills afectes, la probabilitat d'un DTN en un tercer embaràs augmenta pràcticament 20 vegades (Leck, 1974). Per altra banda la prevalença poblacional mostra importants variacions geogràfiques. Mentre que al nostre entorn apareix en el 1-2 ‰ de nounats vius (similar a França, Alemanya, Itàlia, Estats Units), a Irlanda i Gales la seva prevalença és del 7 a 8 ‰ dels nounats.

La síntesi d'AFP es realitza a l'inici de l'embaràs a nivell de la vesícula vitel·lina i posteriorment a nivell del fetge (Gitlin i Perricelli 1970) i en menor proporció a l'intestí fetal. S'ha demostrat que els nivells d'AFP en líquid amniòtic augmenten

fisiològicament fins al final del primer trimestre (al igual que els nivells d'AFP en sang fetal) i, després, disminueixen ràpidament. L'AFP d'origen fetal pot ser detectada en la sang materna en unes concentracions unes 100 vegades menors que en el líquid amniòtic i augmenten lentament al llarg de la gestació fins a la setmana 32 (Seppälä i Ruoslahti, 1972).

La troballa que en els DTN oberts augmentava la concentració d'AFP en líquid amniòtic va ser publicada en un estudi fet a Anglaterra (alta prevalença) per Brock i Scrimgeur (1972). A més, aquest augment de l'AFP, només es trobava en els casos de DTN obert, ja que en els casos de DTN tancat els valors de l'AFP eren comparables amb les gestacions sense DTN (Laurence, 1974).

Aquest mètode diagnòstic, té el problema de requerir una amniocentesi, la qual comporta un cert risc de pèrdua fetal. Per tant, no es pot aplicar com a cribratge poblacional, sinó només en una població seleccionada pel seu alt risc.

L'any 1973, el mateix Brock va demostrar que, en els casos amb DTN obert, l'AFP sèrica materna també augmentava significativament. Al no ser un procediment invasiu podia ser aplicat a nivell poblacional per seleccionar la població d'alt risc. Es va constatar que l'augment de l'AFP en sèrum matern tenia menys especificitat que en líquid amniòtic, ja que podia estar augmentada en casos de transfusions fetomaternes lleus a l'inici de l'embaràs, en els defectes de la paret abdominal, mort fetal, gestació múltiple i a vegades simplement per una mala datació de la gestació.

L'estudi pioner i de referència en el cribratge bioquímic dels DTN oberts és el UK Collaborative Study (Wald et al., 1977). Presenten els resultats de l'aplicació del cribratge bioquímic amb determinació d'AFP en sèrum matern en un estudi multicèntric que inclou 18.684 gestacions úniques sense DTN oberts i 301 gestacions úniques amb fetus amb DTN oberts. L'estudi recomana determinar l'AFP entre les 16 i 18 setmanes. Utilitzant un cut-off de 2,5 MoM AFP detecten el 88 % d'anencefalies, el 79 % de mielomeningocele amb un 3 % de falsos positius i un VPP del 10 %.

Posteriorment diversos autors d'altres països amb una baixa prevalença de DTN van confirmar aquesta elevada sensibilitat amb una taxa de falsos positius entre l'1 i el 3 %: Haddow et al. (1983), Burton et al. (1983), Milunsky et al. (1989) i Cowan et al. (1989) en diferents estats dels EUA; Cándenas et al. (1990) a Espanya i Chan et al. (1995), a Austràlia.

L'aplicació del cribratge bioquímic per al diagnòstic dels DTN oberts mostra una sensibilitat del 85 % a la nostra població, similar als estudis realitzats en poblacions d'alt (Anglaterra, Irlanda) i baix risc (EUA, Espanya, Australia).

El valor predictiu positiu del cribratge bioquímic per a DTN oberts que trobem en la nostra població és del 33 %. Aquest VPP és més alt que el que trobem publicat a la literatura. Revisant la metodologia dels diferents treballs observem algunes diferències respecte al nostre que poden explicar aquest alt VPP :

- En primer lloc, en aquest treball, s'ha establert, el cut-off en un valor d'AFP $\geq 3,0$ MoM, seguint les recomanacions de la European Association of Perinatal Medicine. Aquest cut-off el vam adoptar per tal de minimitzar les pèrdues fetals derivades de les proves invasives que s'ofereixen en cas que l'ecografia no confirmi el diagnòstic de DTN obert. A la literatura, Wald en la seva publicació pionera l'any 1977 i posteriorment diversos autors (Haddow et al.,1983; Burton et al.,1983...) van utilitzar un cut-off de $\geq 2,5$ MoM AFP. L'adopció d'aquest cut-off inferior implica augmentar la població d'alt risc i produeix una disminució del VPP del cribratge. Si en la nostra població haguéssim adoptat el cut-off de $\geq 2,5$ MoM AFP, el VPP disminuiria fins al 24 %, encara superior al 10% referit per Wald (1977).

- En segon lloc, en aquest estudis inicials, no es contempla la realització d'una ecografia rutinària de primer trimestre prèvia al cribratge bioquímic, tal com es fa en la nostra població (seguint les recomanacions del SCS i de la mateixa European Association of Perinatal Medicine). Aquesta ecografia ens permet datar ecogràficament la gestació, descartar gestacions bessones i diagnosticar altres patologies de manera precoç com ara un avortament que poden comportar un augment de l'AFP. Quan es practica una ecografia a les gestants amb un valor alt d'AFP el nombre de falsos positius disminueix a la meitat (Grace et al.,1981). La majoria d'aquests casos corresponen a una mala datació de la gestació, o a una gestació bessonera. Així doncs, la no practica d'una ecografia prèvia pot augmentar el nombre de falsos positius (Wald refereix un 3 % front a l'1,5 % de la nostra població si adoptéssim el cut-off de 2,5 MoM AFP) i disminuir el VPP de la prova. En estudis posteriors, en què s'ha practicat una ecografia abans de realitzar el cribratge bioquímic, com ara el de Milunsky (1989), es troba un VPP per als DTN oberts del 22,4 %, molt similar al que trobaríem a la nostra població si ajustéssim el cut-off a 2,5 MoM AFP (VPP del 24 %).

- Un últim punt a tenir en compte, és recordar que el VPP d'una prova diagnòstica augmenta amb l'augment de la prevalença de la malaltia que s'estudia. En la nostra població, la prevalença de DTN obert ha estat alta (4,2 %), i per tant és esperable un VPP alt del cribratge.

Referent als falsos positius, un cut-off més elevat que el descrit en la majoria de publicacions, comporta la seva disminució, que en població estudiada ha estat del 0,9 %. En cas d'haver adoptat com a cut-off un valor d'AFP $\geq 2,5$ MoM els falsos positius haurien augmentat fins a l'1,5 % sense un augment de la sensibilitat de la prova.

En la nostra sèrie, només hi ha hagut un fals negatiu, i per tant l'especificitat i el VPN són molt alts (>99 %). Aquest fals negatiu va ser un mielomeningocele que va presentar un valor molt baix de l'AFP (1,16 MoM) i per tant seguiria sent un fals negatiu en qualsevol dels cut-off mencionats.

La confirmació diagnòstica sempre s'ha realitzat en primera instància amb ecografia d'alta definició, cercant els marcadors indirectes a nivell cefàlic (lemon sign, banana sign, hidrocefalia) i els signes directes del defecte a nivell vertebral. En la nostra població només es va indicar l'amniocentesi en dues situacions. La primera, per completar l'estudi genètic en els casos amb DTN obert ja diagnosticat, que van demanar-ho, per a completar l'assessorament reproductiu. En segon lloc, en tots els casos amb $\geq 3,0$ MoM AFP i estudi ecogràfic negatiu, per descartar la presència d'uns nivells elevats d'AFP en el líquid amniòtic i en cas necessari descartar la presència d'acetilcolinesterasa que presenta una especificitat propera al 100 % (Smith i Hau, 1979).

Un aspecte discutit, és actualment, la possible substitució del cribratge bioquímic per l'ecogràfic en el diagnòstic dels DTN oberts. Tant l'anencefàlia com l'espina bífida són dues anomalies morfològiques que actualment sembla que es poden diagnosticar amb l'ecografia de les 20 setmanes.

L'anencefàlia és en opinió d'un grup d'experts en ecografia obstètrica del REDCB, l'única anomalia morfològica detectable en el 100 % de casos a les 20 setmanes de gestació (Salvador et al, 1996),.

L'any 1986, Nicolaidis, va descriure els signes ecogràfics cranial i cerebel·lar del mielomeningocele. El signe cranial, també conegut com a "lemon sign" és l'imatge que

ens dona l'encavalcament dels ossos frontals i el signe cerebel·lar o "banana sign" és la forma que adopta el cerebel pel seu desplaçament caudal degut a l'herniació de les meninges pel defecte a nivell de la columna vertebral. Estudis posteriors del mateix grup (Campbell et al., 1987 i Van den Hof et al., 1990) coincideixen en donar a aquests signes una sensibilitat per damunt del 95 % en els casos amb mielomeningocele.

Recentment, s'ha plantejat que la implementació de l'ecografia de les 20 setmanes a nivell poblacional, pot substituir el cribratge bioquímic de DTN obert i fer-lo innecessari (Kooper et al., 2007). Aquesta opinió s'està estenent des que s'han posat en marxa les estratègies de cribratge bioquímic de T21 de primer trimestre ja que en aquest període l'AFP no és discriminativa en la detecció dels DTN oberts i això obliga a plantejar una nova extracció entre les 15 i 17 setmanes un cop ja calculat el risc d'anomalia cromosòmica al primer trimestre.

Malgrat aquesta sensibilitat tant elevada de l'ecografia per als DTN oberts, no hem de menysprear el fet que l'ecografia és una prova de diagnòstic per la imatge amb una gran variabilitat que n'afecta la seva efectivitat a la pràctica (ja discutides en un paràgraf anterior), mentre que la determinació de l'AFP és més objectiva en ser una prova analítica, sense ser operador-dependent. És indubtable, que en l'actualitat i amb els mitjans adequats, l'ecografia no només esdevé una prova de cribratge efectiva sinó que alhora és la prova diagnòstica de referència per als DTN oberts.

En la nostra sèrie, l'únic fals negatiu del cribratge bioquímic va ser detectat en l'ecografia de les 20 setmanes. Es van identificar els signes vertebral, cerebel·lar i cranial. En els altres fetus diagnosticats de DTN obert, l'ecografia indicada per un valor elevat de l'AFP a les 16 setmanes, va establir el diagnòstic en ferm dels DTN oberts en tots els casos.

5.2.1.2 Cribratge bioquímic de T21

La T21 és l'anomalia cromosòmica més freqüent en nadons vius i la primera causa de retràs mental. Va ser descrita per primera vegada a la literatura per Langdon Down l'any 1866. Shuttleworth (1909) descriu l'associació entre la T21 i l'edat materna. Steele (1966) determina el primer cariotip en cèl·lules procedents del líquid amniòtic i l'any 1968, Valenti publica el primer diagnòstic prenatal de T21.

Els primers intents per realitzar el diagnòstic prenatal de la T21 a nivell poblacional, van consistir en oferir una amniocentesi a les dones de més de 40 anys. A mesura que es va anar estenent l'amniocentesi, es va anar convertint en una tècnica relativament segura, pel que es va ajustar l'edat materna d'ofertament de l'amniocentesi als 35 anys (que en aquell moment representaven aproximadament el 5 % de les embarassades) a finals de la dècada dels 70. Amb aquest criteri es diagnosticaven un 30 % de les T21.

Merkatz l'any 1984, va descriure l'associació entre nivells baixos d'AFP sèrica materna i T21. Aquesta associació era independent de l'edat materna i l'any 1989, es van publicar els resultats d'un estudi multicèntric als EUA en el que es detectava un 25 % de les trisomies 21 (s'inclouïen les menors de 35 anys) amb una mitjana de 0,74 MoM AFP en la població afecte de T21.

L'any 1987, Bogart va definir un altre marcador bioquímic sèric matern associat a la T21: la gonadotrofina coriònica humana. Els fetus amb T21 presentaven més sovint un valor superior a 2,0 MoM HCG que la població amb cariotip normal.

Amb l'estudi d'aquests dos marcadors bioquímics materns, Wald et al. (1988) prediuen en un estudi de modelació matemàtica una sensibilitat del doble test per al diagnòstic de la T21 del 60 % amb un 5 % de falsos positius.

A Catalunya el cribratge bioquímic implementat pel SCS a l'instrucció 01/98 s'ha plantejat a partir d'aquest doble test bioquímic que modifica el risc de l'edat materna. Al nostre laboratori hem treballat amb l'AFP i la fracció β total de la HCG durant tot el període d'estudi tot i que Cuckle (1992) recomana determinar la fracció lliure de la β -HCG ja que augmenta lleugerament la sensibilitat del cribratge sense augmentar els falsos positius. Aquest augment de sensibilitat és més evident en el primer trimestre de gestació que en el segon i en conseqüència, el nostre laboratori que només realitza el cribratge bioquímic de segon trimestre, no l'ha introduït.

En la nostra població el doble test ha detectat 2 de les 4 T21 en que s'ha practicat el cribratge bioquímic. Aquesta sensibilitat del 50 % és coincident amb la publicada en l'estudi inicial de Wald et al. i confirmada en posteriors estudis prospectius dels mateixos Wald et al. (1992), Haddow et al. (1992) i Phillips et al. (1992).

En l'estudi SURUSS de Wald et al. l'any 2003, es comparen els diferents mètodes de cribratge bioquímic i ecogràfic en la detecció de la trisomia 21. En aquest estudi es

descriu per al doble test un VPP d'1,5 %, diagnosticant-se una T21 per cada 68 cribratges bioquímics positius. El valor del VPP a la nostra població no és significativament diferent del de l'estudi SURUSS amb un 1,4 %. És a dir, que s'ha diagnosticat una T21 per cada 70 cribratges bioquímics d'alt risc.

La taxa de falsos positius a la nostra població ha estat del 10,7 % (137/1276). Aquest valor és el doble que el valor esperat del 5 %. Aquest resultat creiem que és bàsicament conseqüència d'una superior edat materna de la nostra població en relació a la descrita en els treballs inicials. El 5% de falsos positius era esperable amb la distribució de les edats maternes corresponents a finals dels anys 80 a Anglaterra i Gal·les. En l'estudi britànic només el 5 % de les gestants tenien 35 o més anys, mentre que a la població estudiada en el nostre treball suposen el 12,1 % del total de gestants, la majoria de les quals, un 8,6 %, s'ha realitzat el cribratge bioquímic. Els falsos positius que hem trobat a la nostra població menor de 35 anys és del 8,2 % que no són diferents que els trobats en el treball de Bach et al. (1996) a Girona amb el mateix cribratge. Respecte a la població de més de 35 anys, coincidim amb Casals et al. (1993) i Fortuny et al.(1994), que troben per a aquest grup de gestants una taxa de falsos positius similar a la nostra (quasi un 30 %).

D'altra banda alguns factors del laboratori també hi poden haver influït ja que el nostre laboratori processava només unes 600 mostres anuals, nombre que no assoleix els estàndards recomanats (1000 procediments anuals) i només tenia els seus propis valors de normalitat per a les extraccions fetes a les 15 setmanes. Per als cribratges realitzats a les 14 setmanes o després de les 16 setmanes, que representaven el 8,9 % del total, les mostres es traslladaven a un laboratori extern.

Hem observat dos falsos negatius que suposen el 0,15 % dels cribratges realitzats. Tot i que aquesta proporció està per damunt del recomanat pel Protocol de seguiment de l'embaràs a Catalunya (0,02 %), segueix estant per sota del risc d'avortament inherent a la pràctica d'una prova invasiva (entre el 0,5 i l'1 %) i per tant reforça el concepte de no oferir l'amniocentesi en els resultats de baix risc de T21.

5.2.2 Cribratge ecogràfic

Al realitzar l'examen ecogràfic fetal a les 20 setmanes d'embaràs, s'han anotat diverses variables del fetus i del seu entorn que podien tenir rellevància per a aconseguir una valoració ecogràfica satisfactòria.

Els nostres resultats mostren que el “teixit adipós matern” dificulta significativament l’exploració. Tabor et al. (2003), examina prospectivament 7.963 fetus d’un hospital universitari de Dinamarca amb l’objectiu de determinar quins factors del pacient, explorador o de l’entorn de treball poden afectar la qualitat de l’exploració ecogràfica de les 20 setmanes. Comparen les sensibilitats en funció de diverses circumstàncies i troben diferències significatives pel que fa a l’índex de massa corporal matern, però no en l’edat gestacional o en el fet d’explorar bessons. El fet que el nostre estudi si que trobi diferències significatives en funció de l’edat gestacional pot ser degut a que Tabor compara les taxes de detecció d’anomalies morfològiques, i nosaltres comparem els criteris de qualitat de l’exploració, és a dir, la visualització de totes les estructures incloses en les guies de bona praxis de l’ecografia de les 20 setmanes. Si només comparéssim la sensibilitat de l’ecografia, tampoc no trobaríem diferències significatives en la nostra població respecte a la variable edat gestacional.

També hem trobat que hi ha altres factors no valorats en l’estudi de Tabor, que afecten significativament la visualització ecogràfica. La “posició fetal” només ha incrementat significativament el nombre d’exploracions quan el fetus estava en una posició variable o indeterminada, és a dir quan no estava en situació longitudinal o transversal. En posicions del fetus obliqües o amb una postura molt flexionada del fetus la visualització és pitjor i és més difícil orientar les diferents parts del fetus com l’eix i situs cardíac i relació de les quatre cambres cardíques i assegurar la integritat anatòmica d’alguna part del fetus (llavis, extremitats...).

La posició del “dors fetal” ha augmentat significativament la necessitat de repetir l’ecografia quan era anterior o el fetus estava en una posició atípica. Sembla clar que l’ombra acústica que genera la columna vertebral, abans de l’introducció dels harmònics en els aparells d’ecografia, dificulta la visualització especialment del cor i de la cara, ja que aquesta pot ser impossible de valorar en una presentació cefàlica i el dors anterior.

Finalment, la “quantitat de líquid amniòtic” quan es troba disminuïda ha produït un augment significatiu de la necessitat de repetir l’ecografia, que no s’ha vist afectada per la “situació placentària” o el “nivell d’inserció placentària”.

La definició de defecte congènit de la OMS és molt ampli. Es defineix el defecte congènit com “tota anomalia de desenvolupament morfològica, estructural, funcional o

molecular present en néixer - encara que es manifesti més tard- de tipus extern o intern, familiar o esporàdica, hereditària o no, única o múltiple”.

Els defectes congènits clàssicament (Connor i Fergusson-Smith,1984) es poden classificar en 3 categories: anomalies morfològiques (60 % de tots del defectes congènits), defectes monogènics (28 % de tots els defectes congènits) i anomalies cromosòmiques (12 % de tots els defectes congènits).

L'ecografia no és una eina adequada per al diagnòstic de tots els defectes congènits, ja que no és factible el diagnòstic de la majoria dels defectes monogènics.

L'efectivitat de l'ecografia en el diagnòstic dels altres dos grups de defectes congènits, les anomalies cromosòmiques i morfològiques, és un dels objectius principals d'aquest treball . Revisarem la literatura i la compararem amb els nostres resultats per a cada un dels dos grups d'anomalies separatament.

5.2.2.1 Anomalies cromosòmiques

L'exploració ecogràfica no permet realitzar el diagnòstic d'una anomalia cromosòmica de manera similar al que passa amb el cribratge bioquímic. El que sí permet, és seleccionar d'entre tots els fetus, aquells que presenten un alt risc d'anomalia cromosòmica. Aquesta selecció es realitza per la presència de dos tipus de troballes ecogràfiques:

- La presència d'una anomalia morfològica major presenta com a norma general un risc augmentat d'anomalia cromosòmica en comparació amb la població general. Les que presenten un risc superior són el canal auriculoventricular cardíac o l'estenosi duodenal per la T21 o l'holoprosencefàlia i defectes de la línia mitja facial per la trisomia 13.

- La presència del que anomenem marcador indirecte d'anomalia cromosòmica. Es tracta de variants morfològiques de la normalitat que per si mateixes no tenen un significat clínic, però que es presenten amb més freqüència en fetus amb anomalies cromosòmiques que en fetus amb cariotip normal. Aquest és el cas de l'edema nucal superior a 6 mm, l'hiperretrifringència intestinal, l'èctasi pièlic bilateral lleu (més de 4 mm), els quists de plexe coroide...

La troballa d'un marcador aïllat és un motiu que ha estat molt controvertit per oferir un cariotip fetal. A continuació comentarem el paper que pot tenir cada un d'aquests marcadors ecogràfics indirectes d'anomalia cromosòmica de segon trimestre.

1) Edema nucal ≥ 6 mm- Benacerraf et al., l'any 1987 publiquen l'associació d'un edema nucal ≥ 6 mm amb la T21. Descriuen que el troben en 9 fetus d'un total de 21 (43 %) amb T21, mentre que en la població euploide només el troben en 4 de 3.804 fetus estudiats, i per tant el risc de T21 basat en l'edat materna es multiplicaria per 430 (LR). Posteriorment es va estendre el seu estudi en les ecografies morfològiques, sobretot en població d'alt risc i en estudis d'altres grups (Nyberg et al., De Vore i Alfi, Crane et al., Gradjean et al...) confirmen l'associació entre aquest marcador i la T21, però li atribueixen una LR menor. A més, i si només es consideren els casos en què l'edema nucal ≥ 6 mm es troba com a anomalia ecogràfica aïllada, la LR és de 10 (és a dir que multiplica per 10 el risc d'anomalia cromosòmica que tenia la gestant en funció del cribratge bioquímic o en la seva absència, en funció de la seva edat) ja que es troba en un 10 % de les T21 i només en el 1 % de fetus euploides.

2) Hiperecogenicitat intestinal- Scioscia et al., 1992 descriuen l'associació entre budell hiperrefringent i anomalia cromosòmica, ja que el troben en 5 dels 19 casos afectes de T21 i en 16 dels 2300 fetus euploides estudiats. És a dir multiplicaria per 37 el risc de base de T21. En 4 dels 5 fetus afectes hi havia altres anomalies morfològiques associades. Com és habitual quan es descriu un nou marcador indirecte, els estudis posteriors van trobar una associació menor entre aquest marcador indirecte i la T21. Nyberg et al, 1993 el troben en 8 de 55 fetus amb T21 i en 47 dels 6.726 fetus euploides, i la LR disminuiria fins a 14,6. Bromley et al. descriuen una LR de 21,6. El problema d'aquest marcador indirecte és la subjectivitat del terme hiperrefringència, ja que la cavitat abdominal presenta una certa ecorrefringència i el límit entre la ecorrefringència normal i l'hiperrefringència intestinal és totalment subjectiu. La hiperrefringència es considera rellevant quan és similar a la de l'os circumdant (pales ilíaqües). Actualment, es considera que l'hiperrefringència intestinal aïllada multiplica per 7 el risc de base per edat materna. Es troba en el 11 % de les T21 amb altres anomalies i aïlladament en el 2,7 % dels fetus amb T21 i en el 0,5 % de fetus no aneuploides

3) Fèmur curt- és un concepte estadístic, ja que es considera curt per sota del percentil 5 en relació a la longitud femoral estimada a partir de la mesura del diàmetre biparietal. Afecta per tant al 5% de la població euploide i de manera aïllada a un 10 % dels fetus

amb T21 de manera que amb una LR de 2 no es pot considerar un bon marcador d'anomalia cromosòmica (Snijders i Nicolaidis, 1996).

4) Focus cardíac hiperecogenic- multiplica per tres el risc de base. De tota manera aïlladament no es pot considerar un bon marcador, ja que es presenta en un 4% dels fetus cromosòmicament normals.

5) Quist de plexe coroide aïllat- Chudleigh et al en van descriure el primer l'any 1984. Benacerraf et al. (1990) i Nyberg et al. (1993) van trobar que els quists de plexe coroide estaven presents en el 29-37 % dels fetus amb trisomia 18. Altres estudis (Snijders et al;1994) han trobat que estan presents en un percentatge molt superior, un 63 % (38/58) dels casos de trisomia 18, possiblement perquè aquesta ha estat el motiu de referència. La majoria d'estudis troben malformacions associades en un percentatge molt alt, de fins al 97 % en els fetus afectes de trisomia 18. És per aquest fet que la seva troballa aïllada només multiplica per 1,5 (LR) el risc de base per a trisomia 18. Per tant aïlladament té un valor limitat, ja que es presenta en un 1-2 % dels fetus euploides. Alguns autors consideren que s'ha d'oferir la determinació del cariotip quan l'edat materna sobrepassa els 35 anys, però és més lògic modificar individualment el risc de base de trisomia 18. En la nostra sèrie no hem ofert la prova invasiva davant el diagnòstic aïllat d'aquest marcador.

6) Èctasi pièlic o hidronefrosi lleu- Benacerraf et al. (1990) li atribueixen una LR de 8,6, molt similar a la de Corteville et al. 1992, que era de 8,7 (4/23) en presència d'altres malformacions. De tota manera, com a troballa aïllada la LR seria només d'1,5 (1/23). L'èctasi pièlic es troba en un 1-2 % dels fetus no aneuploides i en el 4 % de les T21. Per tant aïlladament no té valor com a eina diagnòstica de les anomalies cromosòmiques.

En resum, només l'edema nucal ≥ 6 mm es considera que en presentació aïllada pot constituir una indicació d'una prova invasiva. De tota manera, la millor estratègia és modificar amb la LR corresponent el risc de base de T21 de cada gestant.

En canvi, els diferents autors referenciats prèviament coincideixen en assenyalar que la presentació en un mateix fetus de més d'un marcador indirecte o quan aquest marcador vagi acompanyat d'una malformació major, suposa un increment del risc d'anomalia cromosòmica que justifica l'oferiment de l'amniocentesi.

Benacerraf et al. (1992) va descriure que més de la meitat dels fetus amb T21 no presenten cap anomalia morfològica a l'ecografia de les 20 setmanes. Fins i tot en l'estudi necròptic d'un fetus afecte de T21, entre un 25 i un 30 % dels fetus no presenten cap anomalia morfològica ((Nyberg et al.,1990), (Dicke i Crane, 1991), (Yagel et al.,1998)). És per tant un factor a tenir en compte a l'hora de valorar l'efectivitat de l'ecografia en el diagnòstic de la T21. La situació és diferent pel que fa a altres anomalies cromosòmiques com la trisomia 18, la trisomia 13, la triploïdia i algunes síndromes de Turner, ja que presenten anomalies morfològiques patents a l'ecografia de les 20 setmanes((Rotmensch et al., 1997), (Nyberg et al., 1990)).

A la pràctica clínica, davant la troballa d'una anomalia morfològica, s'ofereix la determinació del cariotip especialment si la malformació és severa (per optimitzar el consell genètic), té un pronòstic incert (ventriculomegàlia cerebral lleu), es tractable intrauterina o neonatalment (hèrnia diafragmàtica, omfalocèle...), o es té coneixement científic de la seva associació a anomalies cromosòmiques (edema nucal ≥ 6 mm, o marcadors indirectes múltiples).

S'ha de considerar que fins i tot les malformacions amb una associació descrita més potent amb algunes anomalies cromosòmiques presenten un VPP baix per al diagnòstic de l'anomalia en qüestió. Així trobem que tot i que el 40 % dels fetus amb T21 nascuts vius presenten una cardiopatia, la troballa d'una cardiopatia té un VPP de T21 de només el 5 % i d'anomalia cromosòmica entre el 16 i el 32 % (Allan et al., 1991). L'atrèsia duodenal podria ser l'excepció, ja que es presenta en un 8-15 % dels fetus amb T21 però la seva troballa presenta un VPP del 30 % de T21.

A la nostra població, l'ecografia ha presentat una sensibilitat del 66.7% en el cribratge de la T21 i del 57.1% per a la totalitat d'anomalies cromosòmiques, mantenint una taxa de falsos positius acceptables, vora el 2 % en ambdós casos.

Els VPP de les anomalies morfològiques majors per al diagnòstic de T21 no s'ha pogut valorar a la nostra població, ja que els dos casos diagnosticats per ecografia han estat identificats per la presència de marcadors indirectes d'anomalia cromosòmica. El VPP de totes les anomalies morfològiques per a les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica ha estat del 5,9 %. El VPP dels marcadors indirectes per a la trisomia 21 ha estat de l'11,8 %. Entre els marcadors indirectes, l'edema nucal ≥ 6 mm presenta un VPP de l'11,1 % de T21 i la presència de múltiples marcadors indirectes

un VPP del 16,7 % de T21. Aquestes xifres són comparables a les publicades en la literatura.

En el cribratge ecogràfic de T21, va existir un fals negatiu. Va ser el cas d'un fetus amb un èctasi pièlic (5 mm) bilateral en què es va aconsellar realitzar una ecografia en el centre de referència, però la gestant no hi va accedir. La necròpsia només descriu un peu en sandal gap bilateral i un coll curt amb un plec cutani, tot i que l'edema nucal que es va mesurar prenatalment era de 5 mm.

5.2.2.2 Anomalies morfològiques

Amb el terme anomalies morfològiques hem intentat englobar diferents defectes congènits que tenen en comú una alteració de la morfologia interna i/o externa de l'individu. Aquest terme engloba les malformacions, deformacions, disrupcions, displàsies i seqüències de la classificació dels defectes congènits de la OMS. El diagnòstic ecogràfic de les anomalies morfològiques fetals es pot realitzar per la troballa durant l'exploració d'alguna de les següents situacions:

- Absència d'una estructura anatòmica normal
- Alteracions de la forma, les vores, la localització, l'ecorrefringència o la mida d'una estructura anatòmica normal
- Presència d'una estructura anormal
- Biometria fetal anormal
- Moviment fetal anormal.

Per altra banda, el diagnòstic d'una anomalia morfològica, pot estar limitat per diverses variables:

- La qualitat dels equips que està en constant evolució, tant pel que fa a les sondes que augmenten la definició de la imatge objecte d'estudi, com per la constant innovació que presenta el software de processament de la imatge. D'aquesta manera, l'ecògraf utilitzat per a aquest estudi (Eco-Cee de Toshiba) actualment, 10 anys després de l'inici del període d'estudi, és un aparell totalment obsolet, i amb imatges no comparables amb els aparells que tenen avui en dia en les Unitats de diagnòstic ecogràfic prenatal.

- Les característiques físiques del fetus i el seu entorn. El teixit adipós a nivell de

l'hipogastri matern, el dors fetal, les posicions fetals atípiques, la quantitat de líquid amniòtic, la sobrecàrrega assistencial... són factors que poden interferir en el diagnòstic d'un defecte congènit, com ja hem comentat.

- La mida del defecte congènit. A les 20 setmanes els fetus amiden uns 20-22 cm i tots els seus òrgans són proporcionals a aquesta mida. No és estrany que puguin passar desapercebuts a les 20 setmanes, algunes petites comunicacions cardíques interventriculars, hèrnies diafragmàtiques petites que no deixen passar estructures abdominals a la caixa toràcica, alteracions dels òrgans genitals com ara l'hipospàdies i l'epispàdiesper citar-ne alguns exemples.

- El caràcter evolutiu de certs defectes congènits com algunes cardiopaties o tumoracions fetals i alguns que només es manifesten després de les 20 setmanes de gestació (criptorquídia, hidrocele...).

- La impossibilitat de diagnosticar alguns defectes congènits en el període fetal, perquè en aquest període constitueixen troballes fisiològiques, com ara la presència del ductus arteriós o la permeabilitat del foramen ovale.

- Finalment hi ha malformacions congènites que són silents a l'examen ecogràfic com són totes les lesions dermatològiques congènites que no presenten un canvi en el relleu de la superfície cutània del fetus.

D'altra banda, cal detallar, en tot estudi que pretengui avaluar l'efectivitat de l'ecografia, quins són els criteris d'inclusió que s'apliquen i un llistat de les malformacions congènites que s'inclouen i que s'exclouen. Hi ha una gran variabilitat en aquests criteris, que dificulten enormement la comparació de resultats entre diverses series. Les definicions de la OMS sobre que és una malformació i el seu caràcter major o menor són laxes, ja que moltes malformacions presenten un grau de severitat creixent i gradual entre el que es pot considerar una variant anatòmica de la normalitat i una malformació severa.

A Europa i EUA, la majoria d'estudis pioners en la valoració de l'efectivitat de l'ecografia en el diagnòstic prenatal d'anomalies morfològiques, han fet una interpretació subjectiva de les malformacions detectables, sense detallar els criteris d'inclusió i exclusió, i classificant-les en malformacions majors i menors d'una manera poc clara. Alguns inclouen moltes malformacions congènites que no són

diagnosticables per ecografia o que tenen una rellevància escassa en la morbi-mortalitat pediàtrica.

Posteriorment, alguns grups han adoptat els criteris d'exclusió de malformacions congènites de l'EUROCAT. Aquesta és una agrupació europea de registres de defectes congènits de base poblacional i no hospitalària, dissenyats sobre la base de l'IDC-10 de la British Paediatric Association. En el nostre estudi hem adoptat els criteris de l'EUROCAT com a base en la definició d'anomalies morfològiques. Tanmateix, per la mateixa naturalesa neonatal del registre, el fet de traslladar els criteris d'inclusió i exclusió al període prenatal ens ha obligat a realitzar algunes modificacions en els respectius llistats.

A part dels criteris de l'EUROCAT, ens ha semblat útil interpretar les anomalies morfològiques fetals majors en funció de la seva rellevància clínica, seguint les directrius del RCOG (1997) (veure paràgraf 3.9.2.2 de Material i Mètodes). És una classificació més pràctica i, des del punt de vista de la Salut Pública, més útil ja que només considera les anomalies morfològiques susceptibles d'una prevenció secundària. Aquesta, comprèn totes aquelles accions que encara que no evitin l'anomalia morfològica, poden evitar el seu impacte millorant la morbimortalitat perinatal i infantil. Així les gestants amb anomalies fetals letals detectades prenatalment es poden acollir a una ILE, i en cas de no optar-hi, es pot preparar millor per la inevitable mort del seu fetus després del naixement. En el cas de les anomalies morfològiques severes amb una discapacitació important i amb una probable supervivència prolongada, també es pot optar per la ILE o en cas de seguir la gestació, per l'assistència en un hospital de tercer nivell per tal de millorar en el possible el resultat perinatal. Malgrat tot, aquesta classificació, pot tenir diferents interpretacions i lògicament és una classificació dinàmica, ja que a mesura que vagin apareixent terapèutiques noves o es vagin perfeccionant les actuals gràcies a les noves tecnologies o a l'experiència acumulada, aquesta llista pot anar ampliant-se.

Així hem valorat l'efectivitat de l'ecografia de 20 setmanes en el diagnòstic prenatal de 2 grups d'anomalies congènites. En primer lloc, de les anomalies majors, seguint criteris de l'EUROCAT, que són detectables per ecografia de 20 setmanes. En segon lloc només d'aquell subgrup d'anomalies majors detectables que s'inclouen a la classificació del RCOG i que hem anomenat anomalies morfològiques severes.

La importància d'establir uns criteris d'exclusió i no considerar les malformacions menors queda reflectida en el gran percentatge d'anomalies menors que es detecten en el curs de la revisió neonatal. En la població estudiada aquestes són les prevalences d'algunes d'aquestes anomalies, que globalment es detecten en una quarta part de la població neonatal: Hidrocele (5,9 %), frenet lingual curt (2 %), lesions de pigmentació cutanis (angiomes, taca mongòlica...) (9,4 %), laxitud de malucs (7 %), bufs cardíacs sense anomalia morfològica (1,2 %).

De manera estricta, si consideréssim totes les malformacions majors i menors, detectables o no detectables per ecografia en la nostra població, trobaríem que dels 1680 nadons amb exploració neonatal n'hi ha 716 (42,6 %) que presenten algun tipus de malformació. Com que el nombre de malformacions diagnosticades ecogràficament és de 46, la sensibilitat resultant seria del 6,4 %. I si encara fóssim més amplis, i volguéssim valorar tots els defectes congènits segons ha definit l'OMS, que inclou tota alteració funcional o molecular present en el moment del naixement, possiblement tots els individus tindrien un defecte congènit que es pot manifestar en una etapa o altra de la vida.

Evidentment el paper de l'ecografia en el diagnòstic d'anomalies morfològiques amb aquests criteris tan amplis és molt limitat, però també hem de tenir en compte que a part de ser un objectiu inassolible, seria un objectiu totalment inútil i irrellevant, sense cap transcendència en la millora de la salut de la població.

5.2.2.2.1 Revisió de la literatura referent a l'efectivitat de l'ecografia en el diagnòstic d'anomalies morfològiques

La pràctica de l'ecografia de les 20 setmanes a totes les gestants està implementada en el protocol de diagnòstic prenatal de defectes congènits del Servei Català de Salut. És per això que en el nostre àmbit poblacional no seria factible plantejar un estudi randomitzat amb un grup de gestants a qui es practiqués l'ecografia i un altre grup control en què no es practiqués l'ecografia. Aquesta política sanitària d'oferiment universal de l'ecografia prenatal no ha estat adoptada per tots els països degut a certes discrepàncies que s'han trobat en l'estudi del cost-benefici de l'ecografia. Aquest no és l'objectiu primari d'aquest treball, encara que els resultats obtinguts en el nostre estudi i en la majoria de series semblen indicar que s'estendrà l'ús poblacional de l'ecografia prenatal. Aquesta discrepància en les polítiques sanitàries en referència

a l'ús prenatal de l'ecografia com a eina diagnòstica d'anomalies morfològiques fetals, vé condicionada pels resultats contradictoris publicats referits a la seva efectivitat obtinguts en diferents estudis poblacionals.

D'entrada, i en referència a l'ecografia practicada abans de la setmana 24, el que més sorprèn de la revisió de la bibliografia és la gran variabilitat que presenta la sensibilitat, entre el 13,5 % (Lee et al, 1998) i el 85,3 % (Luck, 1992).

Un dels estudis que ha tingut més rellevància és el de Chitty et al.(1991). És un estudi retrospectiu, realitzat al Luton and Dunstable Hospital (UK), en població no seleccionada, amb 8785 fetus estudiats per tècnics "sonographers" a les 18-20 setmanes de gestació. Els criteris d'inclusió de malformacions adoptats són els de la classificació de l'EUROCAT. Els resultats prenatals es comparen amb els de l'exploració neonatal hospitalària, i així es troba una sensibilitat del 71,5 %. El problema d'aquest estudi es deriva, probablement, del seu caràcter retrospectiu que pot comportar una sobrevaloració de la sensibilitat per diversos motius. Primerament, l'exploració neonatal creiem que es limitada en el grup de nounats sense anomalies morfològiques. Només així s'explica que l'únic cas de comunicació interventricular (CIV) cardíaca entre els més de 8000 fetus estudiats sigui el cas detectat prenatalment. Crane et al.(1994) suggereix que donat que la prevalença coneguda de la CIV en la població general es d'1 entre 200 a 400 nounats, quan en un estudi és troba una prevalença inferior a 1/400 de la CIV segurament serà degut a un pobre seguiment pediàtric, que produeix una sobrevaloració de la sensibilitat de l'ecografia. A més la sensibilitat de l'estudi de Chitty et al. es descriu en funció del nombre d'anomalies i no del nombre de fetus afectes, la qual cosa comporta una sobreestimació de la sensibilitat de l'ecografia, ja que en els fetus polimalformats, en els quals la detecció d'anomalies és més senzilla, cada anomalia detectada compta com un cas, mentre si parlem de prevalença de fetus malformats, les diferents anomalies morfològiques es computen com un sol individu afecte. Així per exemple, en l'estudi de Levi et al. (1995) descriuen 270 anomalies que s'han trobat en 235 fetus.

A l'altre costat de la balança es troba l'estudi RADIUS (Routine Antenatal Diagnostic Imaging Ultrasound Study) de Crane et al., 1994. És l'estudi clínic randomitzat més extens en aquest camp i tenia com a objectiu principal demostrar una disminució en la mortalitat i morbiditat perinatal com a conseqüència de la pràctica de l'ecografia de les 20 setmanes en el diagnòstic d'anomalies morfològiques. Secundàriament també en descriu l'efectivitat diagnòstica. Estudia en un període de 4 anys un total de 15530

fetus en una població de baix risc dels EUA, que randomitza en dos grups: el grup d'ecografia sistemàtica a les 15-22 setmanes i posteriorment a les 31-35 setmanes, i el grup control en què només es practica l'ecografia quant sorgeix una indicació clínica. La sensibilitat que troba abans de les 24 setmanes de gestació és només d'un 16,6 %. Aquesta baixa sensibilitat i el fet de que només optin per una ILE el 29 % de les gestants en les que es diagnostica una malformació letal o amb alta morbiditat infantil, fa que no es trobin diferències en les taxes de mortalitat ni morbiditat perinatal. Aquest estudi ha estat molt criticat en diversos aspectes metodològics i per la seva capacitat diagnòstica clarament inferior a la trobada en altres estudis. Cal destacar la diferent preparació i experiència en ecografia obstètrica anatòmica fetal que tenen els professionals que la realitzen, ja que dintre del mateix estudi s'han trobat diferències significatives entre les sensibilitats dels hospitals terciaris i la dels centres no terciaris (2,7 vegades superior en centres terciaris) aportant aquests últims el 63 % del volum d'ecografies a l'estudi RADIUS. Un altre punt que ha estat discutit és que d'una mostra inicial de 55744 gestants, només se n'hagin randomitzat el 27,9 % degut als criteris d'exclusió utilitzats per randomitzar a les gestants en funció dels seus antecedents. A més, curiosament en el grup control, en què només es realitza ecografia si sorgeix una indicació mèdica, en el 45% de les gestacions acaben realitzant-se l'ecografia.

Malgrat aquesta baixa sensibilitat, l'estudi demostra diferències significatives entre els dos grups tant en el segon trimestre (abans de les 24 setmanes) (16,6 % vs. 4,8 % $p < 0,001$) com en el tercer (34,8 % vs. 11 % $p < 0,01$) pel que fa a la taxa de detecció d'anomalies morfològiques.

Un altre aspecte controvertit és que l'estudi inicial no descriu quins són els diagnòstics falsos negatius ecogràfics. Lee et al. (1998) del mateix grup d'estudi, demostren que la majoria d'anomalies morfològiques severes són diagnosticades en el grup d'ecografia sistemàtica. Tots els fetus amb anencefàlia, higroma quístic, hernia diafragmàtica, atrèsia duodenal, omfalocèle i anomalies renals quístiques han estat correctament identificats ecogràficament. També diagnostiquen el 97 % d'hidronefrosi, el 80 % de fetus amb espina bífida i el 75 % d'una miscel·lània d'anomalies morfològiques majors. Sembla doncs que la baixa detecció en l'estudi RADIUS pot ser deguda a anomalies sense massa rellevància clínica, com ara, els defectes cardíacs septals (no es diagnostiquen cap de les 16 CIV i 5 CIA) o els peus malposicionats (es diagnostiquen prenatalment només 2 dels 24 casos diagnosticats neonatalment).

En la mateixa línia es troba l'estudi de Skupski et al. 1996 realitzat a Texas (EUA) en una població de 860 fetus de baix risc i estudiats per ecografistes amb experiència en un hospital terciari. Aconsegueixen una sensibilitat només d'un 15 %, amb una prevalença de l'1,16 % d'anomalies morfològiques fetals. Només es diagnostiquen 3 malformacions i cap d'elles del SNC, la qual cosa fa dubtar que la qualitat del rastreig anatòmic fetal sistemàtic sigui correcta.

A Europa, s'han realitzat dos estudis clínics randomitzats per valorar l'efectivitat de l'ecografia, tots dos a Finlàndia.

Rosendahl & Kivenen, l'any 1989 realitzen l'ecografia a 9.012 fetus que representa el 98,5 % de la població gestant del Central Hospital of Kanta-Häme, Hämeenlinna a Finlàndia entre els anys 1980 i 1988. L'estudi troba una prevalença de l'1 % dels fetus estudiats amb malformacions majors i una sensibilitat per al diagnòstic d'anomalies morfològiques abans de les 20 setmanes del 39,4 %. L'estudi es divideix en dos períodes: 1980-1983 i 1984-1988. En el primer període, només es realitza una ecografia a les 18 setmanes amb l'objectiu d'estimar l'edat gestacional, nombre de fetus i localització de la placenta, sense que es realitzi un estudi anatòmic fetal sistemàtic. En el segon període es realitza l'estudi sistemàtic de l'anatomia fetal així com la valoració del creixement fetal al afegir una altra ecografia a les 34 setmanes. El seguiment pediàtric dels nadons va oscil·lar entre els 2 mesos i els 2 anys.

De tota manera es presenten els resultats de les 2 fases de l'estudi conjuntament, de manera que no s'especifica la sensibilitat de l'ecografia en el diagnòstic d'anomalies morfològiques en la segona fase. Són dades difícils de valorar perquè els mateixos autors reconeixen que als 3098 primers fetus no se'ls hi va practicar un estudi anatòmic fetal sistemàtic.

Saari-Kamppainen et al., l'any 1990 publiquen els resultats del Helsinki Ultrasound Trail. Presenten els resultats d'una població de 9310 gestants que representa el 95 % de les gestants de Helsinki, randomitzades entre un grup en què es practica una ecografia entre les setmanes 16 i 20 i un altre grup en què únicament es fa un seguiment clínic de la gestació. La importància d'aquest estudi es que demostra una disminució en la taxa de mortalitat perinatal del 49,2 % que és estadísticament significativa (4,9 vs 9,0 /1000 $p < 0,05$) entre els dos grups randomitzats. Aquesta reducció és deguda a que el 61% del diagnòstics d'anomalia morfològica letal o amb

greu discapacitat acaben en ILE. La prevalença de malformacions es del 0,99 %, la sensibilitat aconseguida del 40 % i el VPP és del 64 %.

En aquest estudi no es descriuen les anomalies morfològiques individualment sinó només agrupades pels sistemes i això suposa una dificultat en la valoració de la repercussió clínica de les malformacions diagnosticades.

Levi et al, 1991 presenten la sensibilitat i especificitat del cribatge ecogràfic en un estudi prospectiu multicèntric en població no seleccionada de 5 hospitals de Bèlgica amb un total de 15.654 fetus. Troben una prevalença d'anomalies del 2,66 % i una sensibilitat diagnòstica abans de les 24 setmanes del 21 %. Aquesta baixa sensibilitat és deguda a la no detecció de malformacions majors amb una escassa repercussió clínica, com les CIV (0/26), les CIA (0/6) o els peus bots (4/24), de manera similar a l'estudi RADIUS.

Posteriorment Levi et al., l'any 1995, presenta les dades d'un estudi ampliat amb 9601 fetus més del període 1990-1992, després de formar específicament el diagnòstic prenatal de malformacions als ecografistes dels 5 hospitals. La sensibilitat augmenta del 21 % al 25,6 % abans de les 20 setmanes de gestació i del 40,4 al 51,0 % al llarg de tota la gestació.

Shirley, et al., 1991 publica un estudi retrospectiu del cribatge ecogràfic d'anomalies morfològiques en 6.183 fetus del The Hillingdon Hospital de UK. L'estudi és interessant per demostrar una augment de la sensibilitat de l'ecografia per a les anomalies morfològiques més severes. Troba una sensibilitat a les 20 setmanes del 60,7 % de les anomalies morfològiques que en les malformacions més severes (letals o amb gran morbiditat perinatal) augmenta fins al 73 %. La prevalença de fetus amb anomalia morfològica és de l'1,4 %. Només presenta un fals positiu (omfalocèle) sense repercussions (no ILE). Com en la majoria d'estudis amb una alta sensibilitat trobem que només es detecta 1 CIV entre 6.183 fetus, fet que fa suposar que el seguiment pediàtric és molt limitat.

Luck, et al. (1992) presenta la sensibilitat més alta citada a la literatura. Es tracta d'un estudi prospectiu en població no seleccionada a Ascot (UK) i ecografia a 8.844 fetus. Presenta una prevalença d'anomalies morfològiques de l'1,9 % i la sensibilitat arriba al 85,3 %. Presenta, com la majoria d'estudis amb alta sensibilitat, una prevalença de

CIV i CIA molt per davall de l'esperable (1 i 0 respectivament d'entre 8844 fetus) i per tant hem de dubtar del seguiment pediàtric.

Magriples i Copel, (1998) publiquen un estudi realitzat en un hospital terciari de Connecticut als EUA de caràcter retrospectiu, realitzat durant 18 mesos en una població de 911 fetus descrits com de baix risc. La sensibilitat abans de les 24 setmanes és del 71,4 %. La prevalença de malformacions és del 4,4 % i la prevalença de fetus anòmals d'un 3,07 %, xifres que poden indicar una certa selecció de la població pel nivell terciari de l'hospital. També només es descriu un cas de CIV en tot l'estudi.

Lee et al., publica un estudi l'any 1998 en un hospital terciari de Korea, amb 3004 fetus, que sobresurt perquè és l'únic estudi important realitzat fora d'Europa o els EUA. La sensibilitat que s'obté és baixa, del 13,5 % abans de les 24 setmanes. És de destacar que no es detecta cap de les 6 cardiopaties diagnosticades neonatalment, ni fa referència a cap malformació del tracte urinari.

L'any 1999, Gradjean et al, publiquen els resultats de l'estudi Eurofetus, que té com a principal objectiu avaluar prospectivament la detecció ecogràfica a 61 centres de 14 països europeus durant 3'5 anys. L'ecografia es realitza amb un bon equip d'alta definició, per ecografistes amb experiència entre les 18 i 22 setmanes. Les dones remeses per sospita de malformació en centres externs als de l'estudi han quedat excloses. El seguiment pediàtric és al moment de néixer i als 6 dies d'edat. Sobre un total de 4615 malformacions presents en 3686 fetus la sensibilitat de l'ecografia prenatal es del 56,2 %. Si només és consideren les malformacions majors letals o amb una afectació severa de la morbiditat, la sensibilitat augmenta fins al 73,7 %. Per sistemes, la millor sensibilitat correspon al sistema nefro-urològic (88,5 %) i sistema nerviós central (88,3 %) Les anomalies cardíaques majors tenen una baixa detecció (38,8 % les majors i un 20,8 % les menors). Les sensibilitats més baixes són per a les anomalies menors del sistema musculoesquelètic i per al llavi fes i fenedura palatina (18 % ambdues).

De tota manera aquestes sensibilitats es refereixen al total de la gestació, amb una edat gestacional mitjana al diagnòstic de $25,8 \pm 7,4$ setmanes. Abans de les 24 setmanes, només s'havien detectat un 44 % dels fetus amb malformacions, i un 55 % dels fetus amb malformacions severes. Només un 27 % dels fetus diagnosticats de

malformacions prenatalment varen néixer vius, en comparació al 76 % en què el diagnòstic es va realitzar postnatalment . Aquesta diferència es molt reduïda en els casos de malformacions menors (85 % front al 95 %).

La resta d'estudis de la literatura presenten mancances metodològiques que els hi resten vàlidesa. En molts d'ells (Ashe , et al, 1996, Geerts,et al., 1996, Eurenus, et al., 1996, Hernadi & Torocksik, 1997, Dillon & Walton, 1997, Zimmer, et al., 1997, Roberts, et al, 1993, Gonçalves et al, 1994)) no es descriu la correlació de les troballes prenatales amb l'exploració neonatal i per tant es desconeixen els falsos negatius i falsos positius. Altres tenen poca vàlidesa perquè no exposen els criteris d'inclusió amb claredat. Destacar l'estudi de Carrera (1995) amb sensibilitats exageradament altes i que inclou fetus estudiats al llarg de 22 anys que fa la mostra molt heterogènia. A més, la població d'alt risc assoleix el 55 % del total, fet que explica parcialment aquestes sensibilitats tan elevades.

En conclusió, després de revisar la literatura veiem que la prevalença de les anomalies morfològiques majors és situa al voltant del 2 % en la majoria d'estudis, que és l'esperada. A més, tots els estudis donen una alta especificitat a l'ecografia, sempre superior al 99 %. És a dir tots els autors coincideixen en confirmar que els falsos positius (1-especificitat) de l'ecografia són molt escassos. On realment hi ha discrepàncies importants és en la capacitat de l'ecografia per a diagnosticar els fetus amb anomalies morfològiques. Podríem resumir els estudis dient que la sensibilitat augmenta quan:

- Els criteris d'inclusió de les anomalies morfològiques diagnosticables són més restrictius i només s'inclouen les més severes, exclouent les irrelevantes des d'un punt de vista de la morbmortalitat perinatal i infantil.
- El seguiment pediàtric és limitat. Això es tradueix en una prevalença molt per sota de la publicada en la literatura per algunes anomalies morfològiques. És el cas dels estudis que troben una prevalença de CIV cardíaca inferior a 1/400 nous nats.
- Els resultats s'avaluen en funció d'anomalies morfològiques enlloc de referir-se al nombre de fetus amb anomalies morfològiques. Això comporta una sobreestimació de la prevalença poblacional i alhora comporta un augment de la sensibilitat, ja que, en el fetus amb més d'una anomalia morfològica, l'exploració ecogràfica acostuma a ser molt més exhaustiva i repetida amb més recursos humans i temporals per completar

l'estudi. No és el mateix trobar una anomalia cardíaca, una del sistema nerviós central i una de renal en un sol fetus polimalformat, que trobar-les aïlladament en 3 fetus diferents.

- No són estudis basats en la població d'una àrea determinada (population based), sinó que són estudis basats en les gestants que van a un determinat tipus de centre molt especialitzat (hospital based).

De tots aquests aspectes, el més important sembla que seria la definició dels criteris d'inclusió i exclusió de les anomalies morfològiques.

Si analitzem els dos grans estudis que han valorat l'ecografia amb resultats molt contradictoris, Chitty amb una sensibilitat del 71,5 % i Crane amb el 16,6 %, tots dos abans de les 24 setmanes, i revisem quines son les malformacions diagnosticades en els dos estudis, després d'excloure els defectes cardíacs septals (0/19 casos de Crane mentre que Chitty diagnòstica 1/1), els defectes de malposició dels peus (2/24 de Crane front a 6/12 de Chitty) i les anomalies múltiples sindròmiques per no estar recollides en l'estudi de Crane, la sensibilitat dels dos estudis s'aproximen notablement: Chitty 74,7 % (74/99) i Crane 62,8 % (59 /94) i els intervals de confiança al 95% se solapen. Així doncs, els dos estudis que han tingut més impacte en la literatura referent a l'efectivitat de l'ecografia de 20 setmanes no mostren diferències estadísticament significatives, un cop reanalitzats considerant només el diagnòstic d'anomalies morfològiques severes (classificació RCOG).

En la nostra població, la sensibilitat de les malformacions morfològiques severes ha estat per damunt del 70 % i el que és més important, sense cap fals positiu i un valor predictiu negatiu de més del 99 %. Aquesta sensibilitat quan hi hem afegit les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica s'ha mantingut també per damunt del 66 % dels casos.

En una metaanàlisi de Gonçalves de l'any 1993, que inclou 6 estudis multicèntrics que engloben 52.229 gestants (i exclou l'estudi RADIUS), es troba una sensibilitat global del 50,9 %. A la nostra població, seguint els criteris de l'EUROCAT modificats, no trobem diferències significatives amb una sensibilitat del 46,7 % i amb un VPP del 75 % , que resulten una mica més baixos que els descrits en el metaanàlisi, i que pensem que poden ser deguts a l'optimització del seguiment pediàtric en el nostre estudi .

Una altre metaanàlisi més complerta és la realitzada per Bricker et al. l'any 2000 que inclou 11 estudis, de qualitat acceptable en el seu disseny. La sensibilitat per a les anomalies morfològiques és del 41,3 % amb una ampla variabilitat del 16,6 % al 85,4%. Si només es tenen en compte els 4 estudis de Gran Bretanya, la sensibilitat augmenta discretament per damunt del 53 %. En aquesta metaanàlisi s'interpreten les anomalies morfològiques en funció de la classificació proposada l'any 1997 pel RCOG. Així, la sensibilitat de l'ecografia de les 20 setmanes per a detectar anomalies morfològiques severes seria del 35,8 %. El grup més gran de falsos negatius el formen les cardiopaties majors (23,3 %), la T21 (15,5 %), els defectes cardíacs del tipus CIV o CIA (2,3 %) i les malposicions dels peus (22,5 %).

L'últim grup d'anomalies morfològiques de la classificació del RCOG és el menys definit ja que inclou aquelles anomalies morfològiques que en funció del nivell de l'hospital on neixen poden variar el seu pronòstic. En la metaanàlisi de Bricker, en aquest grup hi inclou les anomalies cardíques senzilles, com ara una CIA, una estenosi valvular, les malposicions des peus... és a dir anomalies morfològiques que no és clar que necessitin una atenció subespecialitzada en un hospital de referència de manera urgent en el moment del part. Per aquest grup la sensibilitat que es troba és del 14,4 %.

En el nostre treball, dins d'aquest grup hem diagnosticat un omfalocele i una transposició de grans artèries que han estat dirigides per a l'assistència al seu part a l'hospital de referència.

En canvi, la sensibilitat que es troba en els dos primers grups, és a dir amb una alta letalitat o una morbiditat severa, és del 59 %.

L'altre grup d'anomalies morfològiques és el format per aquelles susceptibles de ser tractades intrauterinament. Aquest grup està en evolució constant i en la metaanàlisi de Bricker et al (2000) no se'n va detectar cap degut a l'escàs desenvolupament d'aquest tipus de teràpia en el moment en què es van realitzar els estudis analitzats.

En la nostra sèrie, la sensibilitat global observada per a les malformacions severes ha estat del 73 % i aquesta ha estat especialment alta en les anomalies del SNC (100 %).

Un aspecte poc tractat en els estudis de diagnòstic prenatal d'anomalies morfològiques són els falsos positius de l'ecografia, és a dir, els diagnòstics que no es confirmen

postnatalment. La seva importància és crucial perquè poden portar a una ILE d'un fetus sà o bé a un nivell d'angoixa important en la parella. Les freqüències reportades de falsos positius són extremadament baixes en els estudis de Chitty (1 fals positiu per cada 5.000 ecografies) i Shirley, Levi, Luck, o Boyd (entre 1 cada 2.000 exploracions i 1 cada 5.000).

En un àmbit més proper, Martínez-Zamora et al. publiquen l'any 2007 els falsos positius que troba en el cribratge ecogràfic d'anomalies morfològiques fetals practicades en un hospital de referència de Barcelona. Descriu una taxa de falsos positius del 9 % respecte a tots els diagnòstics prenatals. Aquesta taxa seria una mica més alta que la descrita, però podríem dir que s'acosta a l'1/1000 si considerem que es fa un diagnòstic prenatal d'anomalia morfològica en un 1% de les gestacions. Descriu que els falsos positius que troba, acostumen a ser alteracions lleus de la normalitat o troballes transitòries que es resolen espontàniament. Les més freqüents que descriu són els èctasis pièlics, els quists abdominals, la ventriculomegàlia cerebral lleu i les extremitats curtes.

En el nostre estudi hem tingut 7 falsos positius que suposen una proporció d'un fals positiu per cada 235 ecografies, tot i que no són falsos positius concloents, sinó només sospites que es refereixen a un altre centre per a confirmació. Coincidint amb l'estudi de Martínez-Zamora, el fals positiu més freqüent en la nostra sèrie és també l'èctasi pièlic. L'altre anomalia que ha comportat diagnòstics falsos positius han estat les malposicions dels peus. En ambdós diagnòstics, la pacient va ser informada dels dubtes que teníem de l'evolució de la troballa ecogràfica i del seu probable curs favorable. Coincidint amb la majoria dels casos descrits, no hem trobat cap fals positiu que involucri cap anomalia morfològica severa i que per tant hagi posat en risc l'evolució de l'embaràs.

En els falsos negatius, és a dir, els casos amb ecografia compatible amb la normalitat que en l'examen postnatal han presentat una anomalia morfològica, els més freqüents en el nostre treball han estat les CIV i les CIA, seguits de les malposicions de peus i les alteracions del sistema urogenital. D'entre les anomalies severes no diagnosticades prenatalment, destaquen 2 hèrnies diafragmàtiques, 1 hipoplàsia de cavitats esquerres i un segrest pulmonar. D'aquestes 4 anomalies morfològiques severes, 3 es van derivar a l'hospital de referència per realitzar una ecografia a les 20 setmanes per altres indicacions (una per antecedents familiars de cardiopatia, una

altra per sospita de marcadors indirectes múltiples i l'altra per una sospita d'absència de cambra gàstrica no confirmada).

5.2.3 Cribratge conjunt bioquímic i ecogràfic

La importància de la valoració conjunta de les dues proves de cribratge prenatal és la de poder valorar la detecció prenatal de cada tipus d'anomalia independentment del mètode de cribratge utilitzat.

Donada l'amplia varietat d'estratègies de cribratge poblacional per a la detecció de defectes congènits combinant proves de primer i segon trimestre, resulta difícil trobar un estudi contemporani al nostre que valori el doble test bioquímic en combinació amb l'ecografia de les 20 setmanes.

L'estudi més important amb aquesta estratègia de cribratge és el publicat per Jorgensen et al. l'any 1999 (MULTISCAN). És un estudi prospectiu multicèntric desenvolupat a hospitals de tercer nivell de Dinamarca, Suècia i Noruega entre 1989 i 1991. Valoren l'efectivitat del "doble test" i l'ecografia de 20 setmanes en 27.844 gestants de baix risc (menys de 34 anys). L'estudi només es refereix a l'efectivitat d'aquest cribratge bioquímic per a la T21, DTN I i defectes de paret abdominal anterior en les 10.264 gestants s'han realitzat el doble test. Els resultats donen un augment de la sensibilitat per a cada una de les patologies en aplicar els dos cribratges. Troben una sensibilitat del 75% per a la detecció de DTN oberts del 46.2% per a la T21 amb només un 3,2 % de falsos positius. La baixa detecció de la T21 és especialment reduïda per a l'ecografia ja que només detectava el 7,7 %. Aquesta baixa detecció només s'entén tenint en compte que només miraven la nuca fetal però sense ni tan sols amidar-la i no tenien en consideració cap dels altres marcadors indirectes d'anomalia cromosòmica.

A Catalunya, Bach et al. (1996) publiquen els resultats del seu programa de cribratge que a més del cribratge bioquímic de segon trimestre i l'ecografia de les 20 setmanes inclou l'ecografia de primer trimestre amb determinació de la translucència nual. Troben una detecció del 70 % de les anomalies morfològiques i del 81,8 % d'anomalies cromosòmiques. Aquest augment de sensibilitat en les anomalies cromosòmiques es pot explicar per l'aportació de la translucència nual en aquests tipus d'anomalies.

Hem trobat altres estudis posteriors que sí valoren el cribratge conjunt bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de T21. Yagel et al.(1998) planteja un estudi retrospectiu

en 108 casos de T21 i veu que en gestants menors de 35 anys, l'indicació de l'amniocentesi que va portar al diagnòstic de T21 era en 2/3 parts el cribratge bioquímic i en el terç restant, el cribratge ecogràfic. En aquest grup de menys de 35 anys troben una sensibilitat global del 80 %.

Per altra banda Dashe et al. (2006) als EUA descriu una sensibilitat per al diagnòstic de DTN oberts d'un 86 % amb el cribratge bioquímic i que els casos que no es detecten per AFP sèrica, poden ser detectats ecogràficament, fins a obtenir-se una sensibilitat del 100 %.

Els nostres resultats ens donen una sensibilitat per al diagnòstic de DTN oberts del 100 % (7/7) amb una taxa de falsos positius de l'1 % bastant similar a la que trobem a la bibliografia. La sensibilitat per a la T21 és del 80 %, que tampoc és estadísticament diferent a la dels estudis publicats. Els falsos positius per a la T21 pugen fins al 13,5 de la població, degut a l'alta taxa que ha presentat el nostre cribratge bioquímic, probablement per la distribució de l'edat materna en la població estudiada.

A la nostra població la sensibilitat global per a les anomalies cromosòmiques i morfològiques ha estat del 53,4 % i si ens referim només a les anomalies que poden implicar alteracions en les taxes de morbiditat perinatal (classificació del RCOG), la sensibilitat ha pujat al 71,4 % (IC 95 %: 51,3 – 99,7). Aquests valors s'han de situar en l'entorn temporal en què es va realitzar l'estudi (anys 1998 al 2000). Probablement, amb els aparells d'ecografia que hi ha actualment i amb l'augment de l'experiència dels ecografistes, la sensibilitat milloraria si es repetís l'estudi actualment. La taxa de falsos positius ha estat una mica per sota del 15 % i és producte de la baixa especificitat que ha tingut el cribratge bioquímic en la nostra població.

Finalment remarcar l'altíssim valor predictiu negatiu (possibilitat de què un fetus sense anomalies a l'ecografia, realment no en tingui) per damunt del 99 %.

5.3 Efectes de la implementació del diagnòstic prenatal

La implementació a nivell poblacional de les diferents estratègies de cribatge per al diagnòstic de defectes congènits ha comportat la modificació de les prevalences de certes anomalies en els nounats, degut majoritàriament a la possibilitat de practicar una ILE. A més, també ha suposat un augment del diagnòstic pediàtric d'algunes anomalies morfològiques sense expressivitat clínica inicial.

5.3.1 Efectes sobre la prevalença

En els estudis de prevalença d'anomalies morfològiques en registres de base pediàtrica s'ha observat una disminució evident d'aquelles anomalies morfològiques i cromosòmiques severes que poden ser diagnosticades prenatalment i acabar en una ILE. Per tal de conèixer la prevalença de les anomalies a les 15-20 setmanes, alguns autors, el que fan es sumar els fetus nascuts amb una determinada anomalia més les ILEs practicades pel diagnòstic prenatal de la mateixa anomalia.

En la nostra població, veiem que tenim una alta prevalença dels DTN oberts, entre les 15 i 20 setmanes de gestació, significativament superior a l'observada a Catalunya (4,2 ‰ vs 0,75 ‰) . Per a la T21, la prevalença a les 15-20 setmanes ha estat del 3 ‰ que no és significativament diferent de la de Catalunya, tot i que donat que no hem inclòs totes les gestants amb edat materna avançada podria ser que realment sí que fós significativament superior a la nostra població. En canvi, en el moment del part, no trobem cap DTN obert i només una prevalença de 1/1721 (0,6 ‰) per la T21.

Martinez-Frias et al. (2000) critica aquest mètode per calcular la prevalença real de cada anomalia, ja que creu que sobrevalora la prevalença dels fetus que naixerien vius, al no considerar que tots els fetus amb anomalies tenen una letalitat espontània intrauterina més elevada que en els fetus sense anomalies. Per demostrar-ho, compara les prevalences que tenien les anomalies abans de legalitzar-se les ILE amb les trobades després de la legalització. D'aquesta manera, i descartant altres factors que puguin alterar la prevalença d'una anomalia, diuen que l'increment que es constata en sumar les ILE amb els nascuts vius respecte a la prevalença basal en el període anterior a la legalització de l'ILE, és el nombre de fetus que es perdrien espontàniament, i descriu que aquesta sobreestimació depèn del tipus de patologia i és en general més alta en les anomalies cromosòmiques que en les morfològiques. Les prevalences en nascuts vius que dona per als DTN oberts és del 0,4 ‰ i per a la

T21 de l'1,0 ‰. De tota manera, el fet de tractar-se d'un registre de base hospitalària en comptes de poblacional com l'EUROCAT, li pot qüestionar la fiabilitat de les seves conclusions.

A la nostra població, un dels fetus amb DTN no era viu en el moment del diagnòstic. Per tant, teòricament, la prevalença al naixement sense considerar l'impacte del diagnòstic prenatal sobre la prevalença de DTN obert en nascuts vius seria del 3,6 ‰ (6/1680). Aquest valor continua sent significativament més alt que el de la prevalença a Catalunya i l'esperada en països mediterranis.

Per valorar aquesta discordança de les dades de prevalença respecte a Catalunya hem de considerar diversos aspectes:

- S'ha de considerar l'infrarregistrament de les dades recollides a nivell de Catalunya. A la memòria que publica trienalment el SCS, es reconeix que la cobertura i les dades són de baixa qualitat pel que fa a morts perinatals. Fins i tot l'any 1999 se'n omet la seva publicació. Aquest fet podria ser el diferencial amb la resta de Catalunya, ja que en la nostra població l'infrarregistrament, si es que existeix, ha de ser clarament inferior. Curiosament, a les regions sanitàries de Lleida i Tortosa les prevalences de DTN son del 0,3 ‰ i estan disminuïdes respecte a les de la resta de Catalunya, encara que aquesta disminució no és estadísticament significativa per l'escàs nombre de casos i l'amplitud dels intervals de confiança.

- Una altra explicació podria ser el fet de què realment hi hagués un biaix de selecció en la nostra població i entressin en contacte amb la nostra UDP les pacients amb un risc més alt. De tota manera, encara que aquest fos el nombre total de casos de tota la població de l'àrea d'estudi (controleu el 62 % dels embarassos), la prevalença continuaria sent alta, al voltant del 2,6 ‰ (7/2722)(IC 95 %: 1-5,3 ‰) i les diferències amb Catalunya continuarien sent estadísticament significatives.

- Un altre motiu podria ser que, a Catalunya, la prevenció primària de l'aparició de DTN es realitzés correctament amb un grau de cobertura alt de la suplementació amb àcid fòlic o amb una millor alimentació en el moment de la concepció, al contrari de la nostra població. La reducció de les 2/3 parts dels DTN que s'esperen d'aquesta prevenció no explica que la prevalença a Catalunya sigui l'esperada i a la nostra població sigui superior.

- Una altra possibilitat que cal considerar és que realment la nostra població tingui una alta prevalença de DTN obert per algun factor que ens és desconegut.
- Finalment, recordar que les diferències amb la província de Tarragona no són estadísticament significatives.

5.3.2 Efectes sobre el diagnòstic

L'exploració pediàtrica que es realitza al néixer un nen, no és una exploració invasiva ni activa. Només es demanen proves complementàries radiològiques o analítiques en cas de detectar alteracions en l'exploració física i l'auscultació cardiopulmonar.

Aquest fet, comporta que, tal com recullen les dades del REDCB (Salvador et al., 2005), les anomalies morfològiques aïllades dels òrgans interns passin sovint desapercibudes en l'exploració neonatal si no han estat diagnosticades prenatalment. D'aquesta observació, se'n deriven dos fets:

- Els falsos negatius prenatals que afecten a òrgans interns i que no es manifesten clínicament de manera prou aparent en el moment de néixer, es converteixen en falsos negatius de l'exploració neonatal. És el que ha passat en el nostre treball, en alguns casos no diagnosticats prenatalment d'hidronefrosi lleu, reflux vesico-ureteral, agenèsia renal bilateral i segrest pulmonar.
- La millora de les proves de diagnòstic prenatal, provoca un augment aparent de la prevalença en néixer d'aquest tipus d'anomalies que els registres de defectes congènits han de tenir en consideració per tal de donar una informació i consell genètic acurats.

5.4 Valoració postnatal

Clàssicament, l'exploració neonatal durant l'ingrés hospitalari al naixement del nadó ha estat el "patró d'or" per avaluar la prevalença dels diferents defectes congènits. Tal com recull Salvador et al. (2005), amb l'introducció de l'ecografia en el diagnòstic prenatal, es detecta un augment en la prevalença de les anomalies morfològiques que afecten els òrgans interns, que no és real, sinó que es deu a que algunes anomalies internes si no es detecten prenatalment no es detecten neonatalment.

El problema de l'exploració pediàtrica pel que fa a la detecció de defectes congènits, és que no es planteja com una exploració exhaustiva externa i interna, de manera que només es practiquen proves invasives o radiològiques quant hi ha una sospita diagnòstica de patologia. D'aquesta manera, qualsevol alteració interna a nivell del sistema genitourinari, digestiu, respiratori i del sistema nerviós central que no doni una manifestació clínica clara, pot passar inadvertida fins que es comenci a manifestar. Aquest és l'interès d'allargar el control pediàtric durant l'infància. Com més allarguem aquest seguiment, més anomalies morfològiques silents poden manifestar-se.

De tota manera aquest seguiment a llarg termini té un problema. Com més allarguem el període de seguiment postnatal, més es reduirà la seva cobertura ja que l'atenció mèdica es va diversificant i la població presenta uns moviments migratoris. Així del 97 % de nadons amb informació disponible sobre l'exploració neonatal es disminueix al 90 % de nens d'un any que han seguit els controls pediàtrics.

Un altre aspecte a considerar és que a l'exploració neonatal en els primers dies de vida, es donen una sèrie de diagnòstics que no s'estableixen com a definitius, sinó com a símptomes o troballes que cal seguir evolutivament per veure si comporten un problema. És el cas dels bufs cardíacs funcionals, els hidroceles testiculars o els "clic" als malucs per posar alguns exemples i que presenten una evolució benigna en la majoria de casos. En aquest treball, seguint les definicions d'anomalia morfològica que hem establert, anomalia major detectable i anomalia severa, no hem inclòs aquestes troballes com a falsos positius de l'exploració neonatal. Aquests només els hem considerat quant han desencadenat la pràctica de proves diagnòstiques complementàries cercant les patologies incloses en els criteris d'inclusió d'anomalia morfològica o cromosòmica.

En el nostre estudi hem trobat que l'exploració neonatal inicial que es practica al nadó durant la seva estada hospitalària arran del part, té una sensibilitat per les anomalies morfològiques majors detectables prenatalment (73 %) que augmenta per a les anomalies morfològiques severes (87 %). Per a les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica té una sensibilitat del 67 % (2/3).

Els falsos negatius de l'exploració neonatal doncs, no és d'estranyar que siguin majoritàriament les malformacions genito-urinàries, respiratòries i cardíaques lleus no detectades prenatalment per l'ecografia. En la nostra sèrie, s'ha observat un fals negatiu d'una anomalia morfològica severa (segrest pulmonar) en l'exploració neonatal. També s'ha observat un fals negatiu en una anomalia cromosòmica (47,XXX) no detectada neonatalment i que s'ha sospitat quan el nen abans de l'any ha manifestat un retard en el creixement i en la capacitat de relacionar-se amb l'entorn.

Per tant, cal ressaltar la superioritat de l'exploració pediàtrica a l'any de vida respecte a l'exploració pediàtrica neonatal, en el diagnòstic de les anomalies cromosòmiques que adquireixen rellevància clínica quan el nen comença a socialitzar-se. També és important per a la detecció de les anomalies morfològiques que afecten òrgans interns amb una expressivitat clínica silent en els primers dies de vida.

En aquest treball, l'exploració pediàtrica a l'any és el "patró d'or" que hem utilitzat per valorar l'efectivitat de cada prova diagnòstica. En 9 nens, a l'any s'ha començat a detectar un retard en algun dels ítems del test de Denver. Seguint els casos, en 8 d'ells a partir dels 2 anys i fins als 6 anys hi ha un evident retard mental sense etiologia coneguda, que en algun cas sembla correspondre a alguna malaltia monogènica no etiquetada encara en l'última exploració. És evident doncs, que el seguiment pediàtric a l'any tampoc és realment el "patró d'or" i que com més allarguem aquest seguiment pediàtric més s'aproximarà a la situació real de les anomalies morfològiques i cromosòmiques al nostre entorn.

En relació als estudis anatomopatològics realitzats en les necròpsies en els casos d'ILEs o avortaments, hem constatat una qualitat en augment al llarg del període d'estudi. Això és la conseqüència lògica de l'efecte dinamitzador que ha exercit el diagnòstic prenatal des de la seva implementació a Catalunya en àrees confluents de la Medicina i de l'interès dels obstetres en obtenir el màxim d'informació en els casos de gestacions que no han finalitzat amb el naixement d'un nadó viu, per poder donar un consell reproductiu adequat per a posteriors gestacions.

5.5 Rellevància de l'estudi

La rellevància del nostre estudi es basa en què d'ara endavant es podrà disposar de dades de l'efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic obtingudes en el nostre àmbit cultural en la població general de gestants amb un ampli seguiment pediàtric fins l'any de vida postnatal. Així doncs, les característiques d'aquest estudi que li confereixen una validesa superior a la majoria d'estudis són les següents:

- Disposar de dades pròpies del nostre àmbit cultural

Els estudis amb més impacte que valoren la efectivitat de les proves de diagnòstic prenatal, han estat realitzats en altres països. Les diferències culturals poden explicar algunes diferències a l'hora de valorar els resultats obtinguts. Així en funció de l'entorn cultural en què s'han desenvolupat els estudis, trobem que a Finlàndia l'ecografia de les 20 setmanes ha aconseguit disminuir la mortalitat perinatal per l'acceptació generalitzada que han tingut les ILEs en cas de malformació fetal severa, mentre que als EUA al valorar l'impacte que té l'ecografia de les 20 setmanes en la mortalitat perinatal, no s'ha trobat aquesta disminució. Un mateix programa de diagnòstic prenatal pot tenir resultats molt diferents en funció del grau d'acceptació per part de la gestant de realitzar-se unes proves de cribratge (cobertura) i de l'acceptació de les actuacions que se'n derivin, fonamentalment ILE en anomalies greus. El nostre àmbit cultural podem concloure que es caracteritza per una alta acceptació dels cribratges i una alta demanda d'ILE en anomalies greus.

- És un estudi de base poblacional (no hospitalari)

La majoria d'estudis publicats, han estat realitzats en Hospitals de tercer nivell, en què una part important de gestants són derivades des d'altres centres per algun factor de risc i en ocasions inclús amb una orientació diagnòstica d'anomalia morfològica o cromosòmica. El nostre estudi, tot i estar centralitzat en la UDP de l'HSPST, rep el flux de pacients directament de l'atenció primària (consulta de la llevadora que controla la gestació de baix risc). Hem tingut especial cura en descartar les proves realitzades a gestants que no estaven empadronades en els municipis assignats als nostres ABS: 160 ecografies i 202 cribratges bioquímics que representen un 9 i un 13 % respectivament del total de proves realitzades a la nostra UDP. A més, els estudis ecogràfics no s'han realitzat amb els aparells més sofisticats del mercat, ni pels ecografistes més reconeguts en la matèria, mentre que els estudis bioquímics s'han

realitzat en el laboratori d'un hospital comarcal sense una gran experiència en aquest camp. Aquests fets, que podrien ser vistos com una limitació del treball, són el que li confereixen una gran validesa externa i que puguin ser fàcilment reproduïbles.

- L'estudi és prospectiu

Al nostre país, els estudis publicats sobre l'efectivitat, han estat realitzats en general de manera retrospectiva per epidemiòlegs que tenen com a base les dades dels naixements i les ILEs. Aquest fet comporta que les dades respecte a les característiques de les exploracions prenatales que s'han realitzat siguin molt heterogènies, fet que pot dificultar la interpretació dels resultats obtinguts. No és el mateix una ecografia realitzada a les 20 setmanes, amb uns objectius i mètode ben establerts, que una ecografia per visualitzar l'activitat cardíaca del fetus.

- Importància del cribratge sistemàtic

Molt sovint els controls prenatales i els cribratges es realitzen en el nostre país de manera oportunista, és a dir, quan ho demana la gestant, quan hi ha temps o quan hi ha ganes de fer-ho. Així com hem remarcat que l'aparellatge no era sofisticat, és important destacar que la metodologia del cribratge ha estat estricta i que per tant aquests resultats reflecteixen el rendiment d'un programa de cribratge sistemàtic, que és l'única manera que un cribratge pot ser efectiu. D'aquesta manera creiem que la validesa interna d'aquest treball és considerable.

- Importància del seguiment pediàtric fins a l'any de vida

En el nostre estudi, el fet d'intentar seguir l'evolució pediàtrica del nen fins a l'any de vida ha comportat, a més d'algun nou diagnòstic d'anomalia morfològica o cromosòmica, un seguiment neonatal en el moment del part molt estricte en comparació a d'altres estudis. Aquest fet, ens ha fet adonar que el paper de les proves de diagnòstic prenatal d'anomalties morfològiques i cromosòmiques, queda reduït al grup de les anomalies més severes i amb més rellevància clínica. Aquesta és una altra de les excepcionalitats d'aquest estudi, ja que no tenim coneixement de seguiments a tant llarg termini, a excepció dels estudis realitzats en els grans registres sanitaris escandinaus, que no són pròpiament prospectius. Els estudis metodològicament més seriosos que són els de l'EUROSCAN només disposen de la informació neonatal als 2-3 dies de vida.

- **Aplicabilitat dels resultats**

La remarcable sensibilitat assolida en aquest estudi per part dels cribratges d'anomalies morfològiques i cromosòmiques severes, susceptibles d'una prevenció secundària que en disminueixi els seus efectes sobre la morbimortalitat perinatal, conjuntament amb el fet de què en la majoria de casos aquestes anomalies apareixin en població sense factors de risc, són dues raons de pes que justifiquen la implementació del cribratge bioquímic i ecogràfic a nivell poblacional.

5.6 Limitacions de l'estudi

- No cobertura de la medicina privada

Aquest estudi inclou un 60 % de tots els nadons empadronats a la nostra àrea d'influència. Tenint en compte que som l'única Unitat d'ecografia obstètrica de la Sanitat Pública en la nostra àrea, podem concloure que aproximadament un 40 % dels embarassos es controlen a la medicina privada. Aquestes dades són bastant coincidents amb les que es disposa al Servei Català de Salut i per tant reflecteixen el que s'esdevé a nivell de tot Catalunya. Aquest fet pot ser una font de biaix de selecció, ja que és d'esperar que les poblacions controlades als àmbits de la medicina pública i privada difereixin en algunes característiques demogràfiques que poden ser rellevants en el camp del diagnòstic prenatal.

- No podem valorar les anomalies morfològiques no diagnosticades a l'any de vida. La majoria d'anomalies morfològiques majors severes es manifesten en el moment de néixer. Després, al llarg de la vida, poden expressar-se en qualsevol moment, encara que la probabilitat de detectar-ne de noves disminueix amb l'edat de la persona. Inclús algunes malformacions poden ser troballes necròpsiques (aneurismes, monorrens...). És per això que no ens hem limitat a l'exploració neonatal en el moment del part sinó que hem fet el seguiment pediàtric dels nadons fins a l'any de vida. Per tant queden fora de l'abast de l'estudi aquelles malformacions que s'expressin després de l'any de vida.

- Defectes congènits no diagnosticables

D'entrada hem descartat el 28 % dels defectes congènits, ja que corresponen a les malalties genètiques d'herència mendeliana, la majoria de les quals no tenen una expressivitat ecogràfica clara a les 20 setmanes ni són susceptibles de detectar-se amb un cribratge bioquímic ni fins i tot en un cariotip.

- Volum de la mostra

Donada la baixa prevalença de les anomalies morfològiques i cromosòmiques en la població, el volum de la mostra estudiada limita la potència estadística d'alguns resultats. Aquest fet pot comportar que la freqüència d'algunes anomalies no s'ajusti a les prevalences publicades a la literatura.

- **Pèrdues de seguiment**

Aproximadament en un 2 % de casos, concretament en 41 gestants, després de realitzar-se un cribratge a la nostra Unitat, no hem pogut obtenir un seguiment del seu embaràs i part a causa d'un canvi de domicili i població. Aquestes pèrdues en el seguiment s'incrementen durant el primer any de vida del nen fins al 10 % al sumar als moviments migratoris, un volum de població que o bé no segueix el control pediàtric recomanat o el segueix fora de les nostres ABS.

6 CONCLUSIONS

1. Durant un període de 3 anys (comprés entre el 17 de novembre de 1997 i el 31 de desembre del 2000), en un 62% de les gestants de l'àrea geogràfica que la sanitat pública ha assignat al nostre centre, es van realitzar un dels dos cribratges de segon trimestre que recomana el Pla de Diagnòstic Prenatal de Catalunya de l'any 1998 (1721 fetus que constitueixen la nostra població d'estudi) i un 77% d'aquests fetus (1326) van ser cribrats mitjançant tots dos mètodes.
2. Es va realitzar un seguiment neonatal o anatomopatològic en el 98% de la població d'estudi. El seguiment fins l'any de vida es va aconseguir en 91% dels fetus estudiats, percentatges tots ells considerables.
3. El cribratge bioquímic de segon trimestre va permetre el diagnòstic prenatal del 50% (2/4) de les T21 que es presentaven en les gestants de baix risc d'anomalia cromosòmica (sense antecedents i amb una edat materna inferior als 38 anys) i del 33% (3/9) de les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica amb una taxa del 10.7% de falsos positius. Trobem un VPP d'1,4 per la T 21 i de 2,1 per a les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica amb un VPN superior al 99 % en tots dos casos.
4. El cribratge bioquímic de segon trimestre va permetre el diagnòstic prenatal del 86% (6/7) dels DTN oberts, amb una taxa de falsos positius del 0.9%. El VPP es del 33 % i el VPN de més del 99 %.
5. L'ecografia de les 20 setmanes va diagnosticar el 48% (21/44) de les anomalies morfològiques majors detectables per ecografia (segons criteris de l'EUROCAT modificats), amb una taxa del 0.5% de falsos positius. El VPP és del 75 % amb un VPN de més del 98 %. Si només es tenen en compte les anomalies majors detectables considerades com a severes en la classificació del RCOG, la sensibilitat augmenta al 73% (11/15) sense falsos positius (Especificitat 100 %). El VPP també és del 100 % i el VPN de més del 99 %.
6. El cribratge conjunt bioquímic i ecogràfic va ser més sensible que els dos cribratges per separat, sobretot en relació a les anomalies diana del cribratge bioquímic: la T21 i els DTN oberts. Així, l'addició de l'ecografia de 20 setmanes

va augmentar del 50% al 80% (4/5) la sensibilitat per a la T21, del 33 al 67 % la de les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica i del 86 % al 100% (7/7) la dels DTN oberts, pràcticament sense augmentar els falsos positius .

7. L'addició del cribratge bioquímic a l'ecografia de 20 setmanes va permetre avançar el diagnòstic d'algunes anomalies morfològiques, augmentant-ne així la sensibilitat del 48% al 55% (28/51) per a les anomalies morfològiques detectables i del 73% al 81% (18/22) per a les anomalies morfològiques detectables severes amb una especificitat en ambdós casos prop del 99 %, un VPN també del 99 % i un VPP una mica inferior: 55 i 60 % respectivament.
8. Una visualització ecogràfica no satisfactòria en l'ecografia de les 20 setmanes es va trobar relacionada amb l'augment del teixit adipós matern a nivell d'hipogastri, una situació fetal indeterminada (hiperflexionada i oblicuada), el dors fetal anterior, el líquid àmnic disminuït i a una menor edat gestacional en el moment de realitzar l'ecografia.
9. Les anomalies morfològiques majors detectables que presenten una més alta sensibilitat en l'ecografia de les 20 setmanes van ser les del SNC (100 %), gastrointestinals (100 %) i nefro-urològiques (64 %), mentre que les anomalies amb una sensibilitat més baixa van ser les cardíques amb un 17 %.
10. La sensibilitat de l'exploració postnatal (neonatal en fetus vius i anatomopatològica en fetus morts) va ser del 89% (8/9) en el diagnòstic de les anomalies cromosòmiques de rellevància clínica, del 80% (41/51) en les anomalies morfològiques majors detectables i del 96% (22/23) en les anomalies morfològiques majors detectables severes. Sorprenentment, en el 43 % del total de nadons explorats es va trobar una anomalia major o menor o una sospita d'anomalia.
11. La utilització de l'exploració pediàtrica a l'any de vida com a prova de referència per a la detecció de les anomalies cromosòmiques i morfològiques és superior a l'exploració neonatal.
12. La prevalença del 3,6 % trobada en la nostra població d'estudi d'anomalies morfològiques majors detectables fou l'esperada. Per a la T21, la prevalença

del 3 ‰ fou lleugerament superior a l'esperada i, finalment, la prevalença del 4,2 ‰ dels DTN oberts fou molt superior a l'esperada.

BIBLIOGRAFIA

Alexander JM, Ramus R, Cox SM, Gilstrap LC. 1997. Outcome of twin gestations with a single anomalous fetus. *Am J Obstet Gynecol*;177:849-52.

Allan LD, Ferguson-Smith MA, Donald I, Sweet EM, Gibson AA. 1973. Amniotic-fluid alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of spina bifida. *Lancet*;2(7828):522-5.

Alla LD, Sharland GK, Chita SK, Lockhart S, Maxwell DJ. 1991. Chromosomal anomalies in fetal congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*;1:8-11.

American College of Obstetricians and Gynecologists. 1997. ACOG practice patterns. Routine ultrasound in low-risk pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*,59(3):273-8.

Armelles M, Prats R, Salleras L. Indicadors de Salut Materno-Infantil a Catalunya 1997-1999. 2002. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social.

Ashe RG, Dornan JC, Patterson CC, Thompson W. 1996. Evaluation of routine ultrasound in the prenatal diagnosis of structural anomalies of the fetus. *Ir Med J*;89:180-2.

Aymerich M, Almazán C, Jovell AJ. 2000. Avaluació de l'ecografia per al control de l'embaràs. *Annals de Medicina*;83:281-5.

Bach C, Sabrià J. 1996. Despistaje de les cromosomopatías, en el segundo trimestre de la gestación, en pacientes menores de 35 años, mediante la ecografia y los marcadores bioquímicos. Estudio prospectivo en 1.920 de gestantes. *Prog Diagn Pren*;8:6-14.

Baena N, Guitart M, Caballin MR, Gabau E. 1996. Registre de Defectes Congènits del Vallès (RDCV). Informe 1991-1994. Sabadell: Consorci Hospitalari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona.

Bahado-Singh R, Deren O, Oz U, Tan A, Hunter D, Copel J, Mahoney MJ. 1998. An alternative for women initially declining genetic amniocentesis: individual Down syndrome odds on the basis of maternal age and multiple ultrasonographic markers. *Am J Obstet Gynecol*;179(2):514-9.

Bahado-Singh R, Cheng CC, Matta P, Small M, Mahoney MJ. 2003. Combined serum and ultrasound screening for detection of fetal aneuploidy. *Semin Perinatol*;27(2):145-51.

Barmen B. Annual report 2003. International Clearinghouse for birth defects monitoring systems. Published by THE INTERNATIONAL CENTRE ON BIRTH DEFECTS. Roma.

Benacerraf BR, Neuberger D, Bromley B, Frigoletto FD Jr. 1992. Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. *J Ultrasound Med*;1(9):449-58.

Benn P. 2003. Improved antenatal screening for Down's syndrome. *Lancet*;361: 794-5.

Bernaschek G, Stuempflen I, Deutinger J. 1996. The influence of the experience of the investigator on the rate of sonographic diagnosis of fetal malformations in Vienna. *Prenat Diagn*;16:807-11.

Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. 1987. Abnormal maternal serum beta human chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn*;7:623-630.

Borrell A, Mercade I, Casals E, Borobio V, Seres A, Soler A, Fortuny A, Cuckle H. 2007. Combining fetal nuchal fold thickness with second-trimester biochemistry to screen for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*;30(7):941-5.

Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC. 2004. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. STARD Group, *Fam Pract*; 21(1):4-10.

Boyd P, Chamberlain P, Hicks N. 1998. 6-year experience of prenatal diagnosis in an unselected population in Oxford, UK. *Lancet*;352:1577-81.

Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T, Martin MA. 2000. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technol Assess*;4(16):1-193.

Brock DJH, Scrimgeour JB. 1972. Early prenatal diagnosis of anencephaly. *Lancet*;2(7789):1252-3.

Brock DJ, Scrimgeour JB. 1974. Letter: Alpha-fetoprotein in the prenatal diagnosis of C.N.S. malformations. *Lancet*;1(7857):569.

Brock DJ, Bolton AE, Scrimgeour JB. 1974. Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly through maternal plasma-alpha-fetoprotein measurement. *Lancet*;1(7861):767-9.

Bromley B, Doubilet P, Frigoletto FD Jr, Krauss C, Estroff JA, Benacerraf BR. 1994. Is fetal hyperechoic bowel on second-trimester sonogram an indication for amniocentesis?. *Obstet Gynecol*;83:647-51.

Burton BK, Sowers SG, Nelson LH. 1983. Maternal serum alpha-fetoprotein screening in North Carolina: experience with more than twelve thousand pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*;146(4):439-44.

Casals I, Fortuny A, Borrell A, Cararach J, Ballesta AM; Sentís J. 1993. Estimación prenatal del índice de riesgo para la detección del Síndrome de Down integrando alfafetoproteína, betagonadotrofina coriónica y edad materna. *Prog Obst Gin*; 36:425-31.

Campbell S, Johnstone FD, Holt EM, May P. 1972. Anencephaly: early ultrasonic diagnosis and active management. *Lancet*;2(7789):1226-7.

Campbell J, Gilbert WM, Nicolaidis KH, Campbell S. 1987. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs in a high-risk population. *Obstet Gynecol*;70(2):247-50

Carrera JM, Torrents M, Mortera C, Cusi V, Muñoz A. 1995. Routine prenatal ultrasound screening for fetal abnormalities: 22 years' experience. *Ultrasound Obstet Gynecol*;5:174-9.

Carrera JM, Di Renzo. 1999. Recommendations and protocols for prenatal diagnosis. European Association of Perinatal Medicine. *Prenat Neonat Med*;4 (3):156-254.

Candenas M. 1990. Defectos de cierre del tubo neural: aplicacion de un programa de deteccion precoz a nivel regional. Tesis doctoral. Universidad de Oviedo.

Chan A, Robertson EF, Haan EA, Ranieri E, Keane RJ. 1995. The sensitivity of ultrasound and serum alpha-fetoprotein in population-based antenatal screening for neural tube defects. South Australia 1986-1991. *Br J Obstet Gynaecol*;102(5):370-6.

Chew S, Anandakumar C, Jayanthi V, Wong YC, Chia D, Arulkumaran S. 1996. Incidence of chromosomal abnormalities in 153 pregnancies with ultrasound detected fetal abnormalities. *Singapore Med J*;37:595-7.

Chinn DH, Miller EI, Worthy LM, Towers CV. 1991. Sonographically detected fetal choroid plexus cysts. Frequency and association with aneuploidy [see comments]. *J Ultrasound Med*;10:255-8.

Chitty LS, Hunt GH, Moore J, Lobb MO. 1991. Effectiveness of routine ultrasonography in detecting fetal structural abnormalities in a low risk population. *BMJ*;303:1165-9.

Chitty LS. 1995. Ultrasound screening for fetal abnormalities. *Prenat Diagn*;15:1241-57.

Chitty LS, Chudleigh P, Wright E, Campbell S, Pembrey M. 1998. The significance of choroid plexus cysts in an unselected population: results of a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*;12:391-7.

Clementi M, Stoll C. 2001. The Euroscan study. *Ultrasound Obstet Gynecol*;18 (4):297-300.

Cohen DM. 1992. Surgical management of congenital heart disease in the 1990s [review]. *Am J Dis Child*;146:1447-52.

Connor M, Fergusson Smith M. 1984. Essential Medical Genetics. Blackwell Science Ltd. Oxford

Cowan LS, Phelps-Sandall B, Hanson FW, Peterson AG, Tennant FR. 1989. A prenatal diagnostic center's first-year experience with the California alpha-Fetoprotein Screening Program. Am J Obstet Gynecol;160(6):1496-503.

Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP. 1994. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. Am J Obstet Gynecol;171:392-9.

Crombleholme TM, d'Alton M, Cendron M, Alman B, Goldberg MD, Klauberg GT. 1996. Pre-natal diagnosis and the pediatric surgeon: the impact of prenatal consultation on perinatal management. J Pediatr Surg;31:156-62.

Cuckle H. 1992. Antenatal screening for Down's syndrome. BMJ,305:1017.

Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams. 2001. Obstetricia 21ª ed. Madrid: Panamericana; p. 819.

D'Ottavio G, Mandruzzato G, Meir YJ, Rustico MA, Fischer-Tamaro L, Conoscenti G. 1998. Comparisons of first and second trimester screening for fetal anomalies. Ann N Y Acad Sci;847:200-9.

Dashe JS, Twickler DM, Santos-Ramos R, McIntire DD, Ramus RM . 2006. Alpha-fetoprotein detection of neural tube defects and the impact of standard ultrasound. Am J Obstet Gynecol;195(6):1623-8.

De Vigan C, Goujard J, Vodovar V, Uzan S. 1997. Management of the fetus with a correctable malformation in Paris maternity units: evolution 1985-1994. Fetal Diagn Ther;12:216-20.

De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme A, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. 2005. Prevalence and prenatal diagnosis of congenital malformations in the Parisian population: twenty years of surveillance by the Paris Registry of congenital malformations. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris);34 (1 Pt 1):8-16.

De Vore GR, Alfi O. 1993. The association between an abnormal nuchal skin fold, trisomy 21, and ultrasound abnormalities during the second trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*;3:387-94.

Deren O, Mahoney MJ, Copel JA, Bahado Singh RO. 1998. Subtle ultrasonographic anomalies: do they improve the Down syndrome detection rate? *Am J Obstet Gynecol*;178:441-5.

Dervaux B, Leleu H, Lebrun T, Levi S, Grandjean H. 1998. Sensitivity of fetal anomaly detection as a function of time. *Ann N Y Acad Sci*;847:125-35.

Dicke JM, Crane JP. 1991. Sonographic recognition of major malformations and aberrant fetal growth in trisomic fetuses. *J Ultrasound Med*;10(8):433-8.

Digiovanni LM, Quinlan MP, Verp MS. 1997. Choroid plexus cysts: infant and early childhood developmental outcome. *Obstet Gynecol*;90:191-4.

Dillon E, Walton SM. 1997. The antenatal diagnosis of fetal abnormalities: a 10 year audit of influencing factors. *Br J Radiol*;70:341-6.

Donald I, Mac Vicar J, Brown T. 1958. "Investigation of Abdominal Masses by Pulsed Ultrasound." *Lancet*; 1(7032):1188-95.

Donnenfeld AE. 1995. Prenatal sonographic detection of isolated fetal choroid plexus cysts: should we screen for trisomy 18?. *J Med Screen*;2:18-21.

Drife JO, Donnai D. Antenatal diagnosis of fetal abnormalities. 1991. London: Springer-Verlag;; p.354.

Egger M, Smith GD. 1997. Meta-analysis: potentials and promise [review]. *BMJ*; 315: 371-4.

Eckert JL, Frigoletto FD. 1999. Routine ultrasound screening in low pregnancies: imperatives for further studies. *Ultrasound Screening*,93(4):607-610.

Eurenius K, Axelsson O, Eriksson L. 1996. Second trimester routine ultrasound and abnormal findings. *Acta Obstet Gynecol Scand*;75:235-40.

EUROCAT working group. 2005. Guide 1.3.University Ulster; p. 98-104.

Evans MI, O'Brien JE, Critchfield G. 1998. Detection of anomalies: alternatives to ultrasound. *Annals new york academy of sciences*;847:191-9.

Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D. 1993. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. *N Engl J Med*;329(12):821-7.

Ewigman B, Lefèvre M, Hesser J. 1990. A randomized trial of routine prenatal ultrasound. *Obstet Gynecol*;76:189-94.

Ferrando J., Borrell C., Ricart M., Plasencia A. 1997. Infradeclaración de la mortalidad perinatal: la experiencia de 10 años de vigilancia activa en Barcelona. *Med Clí (Barc)*;330-5.

Fleischer AC. 2002. *Ecografia en obstetricia y ginecologia*. 6ª. Edició New York: Marbán s.l.; p 341-373.

Fletcher, J.; Hicks, N.R. 1995. Using decision analysis to compare policies for antenatal screening for Down's syndrome. *BMJ*;311:351.

Fortuny A, Casals E. 1994. Triple screening en sangre materna. Bases, indicaciones y resultados. *Progr Diagn Prenat*;6:442-9.

Geary M, Patel S, Lamont R. 1997. Isolated choroid plexus cysts and association with fetal aneuploidy in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol*;10:171-3.

Geerts LT, Brand EJ, Theron GB. 1996. Routine obstetric ultrasound examinations in South Africa: cost and effect on perinatal outcome – a prospective randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*;103:501-7.

Ghidini A, Strobelt N, Locatelli A, Mariani E, Piccoli MG, Vergani P. 2000. Isolated fetal choroid plexus cysts: role of ultrasonography in establishment of the risk of trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol*;182(4):972-7.

Gitlin D, Boesman M. 1966. Serum alpha-fetoprotein, albumin, and gamma-G-globulin in the human conceptus. *J Clin Invest*;45 (11):1826-38.

Gitlin D, Perricelli A. 1970. Synthesis of serum albumin, prealbumin, alpha-foetoprotein, alpha-1-antitrypsin and transferrin by the human yolk sac. *Nature*;228 (5275):995-7.

Gonçalves FL, Jeanty P, Piper JC. 1994. The accuracy of prenatal ultrasonography in detecting congenital anomalies. *Am J Obstet Gynecol*;171:1606-12.

Gonçalves FL, Romero R. 1993. A critical appraisal of the radius study. *The fetus*;3(6), 7-18.

Gonen R, Dar H, Degani S. 1995. The karyotype of fetuses with anomalies detected by second trimester ultrasonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;58:153-5.

Grace HJ, Gray R, Conradie JD. 1981. Prenatal detection of neural tube defects by maternal serum alphafetoprotein assay. *S Afr Med J*;60(8):319-24.

Grandjean H, Larroque D, Levi S. 1998. Sensitivity of routine ultrasound screening of pregnancies in the Eurofetus database. *Ann N Y Acad Sci*;847:118-24.

Grandjean H, Larroque D, Levi S. 1999. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol*;181(2): 446-54.

Gratton RJ, Hogge WA, Aston CE. 1996. Choroid plexus cysts and trisomy 18: risk modification based on maternal age and multiple-marker screening. *Am J Obstet Gynecol*;175:1493-7.

Haddow JE, Kloza EM, Smith DE, Knight GJ. 1983. Data from an alpha-fetoprotein pilot screening program in Maine. *Obstet Gynecol*;62 (5):556-60.

Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Pulkkinen A, Canick JA, Saller DN Jr, Bowers GB. 1992. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *N Engl J Med*;327 (9):588-93.

Haddow JE. 1998. Antenatal screening for Down's syndrome: where are we and where next [comment? *Lancet*;352:336-7.

Hay S, McLean E. 1994. The timing and content of routine obstetric ultrasound in the United Kingdom. Survey on behalf of the College of Radiographers. London: RCOG.

Hernadi L, Torocsik M. 1997. Screening for fetal anomalies in the 12th week of pregnancy by transvaginal sonography in an unselected population. *Prenat Diagn*;17:753-9.

Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. 1999. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study [see comments]. *BMJ*;318:81-5.

Hill LM, Fries J, Hecker J, Grzybek P. 1994. Secondtrimester echogenic small bowel: an increased risk for adverse perinatal outcome. *Prenat Diagn*;10:845-50.

Howe DT, Gornall R, Wellesley D, Boyle T, Barber J. 2000. Six year survey of screening for Down's syndrome by maternal age and mid-trimester ultrasound scans. *BMJ*;320 (7235):606-10.

Jané M, Prats R, Plasència A. 2005. Indicadors de Salut Materno-Infantil a Catalunya 2000-2002 . Direcció General de Salut Pública. Barcelona

Jørgensen FS, Valentin L, Salvesen KA, Jørgensen C, Jensen FR, Bang J, Eik-Nes SH, Madsen M, Marsal K, Persson PH, Philip J, Bogstad JW, Nørgaard-Pedersen B. 1999. MULTISCAN--a Scandinavian multicenter second trimester obstetric ultrasound and serum screening study. *Acta Obstet Gynecol Scand*;78(6):501-10.

Kooper AJ, de Bruijn D, van Ravenwaaij-Arts CM, Faas BH, Creemers JW, Thomas CM, Smits AP. 2007. Fetal anomaly scan potentially will replace routine AFAFP assays for the detection of neural tube defects. *Prenat Diagn*;27 (1):29-33.

Kupferminc MJ, Tamura RK, Sabbagha RE, Parilla BV, Cohen LS, Pergament E. 1994. Isolated choroid plexus cyst(s): an indication for amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol*; 171:1068-71.

Langdon Down J. 1866. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital*;3:259-62.

Laurence KM. 1974. Effect of early surgery for spina bifida cystica on survival and quality of life. *Lancet*;1 (7852):301-4.

Leck I. 1974. Causation of neural tube defects: clues from epidemiology. *Br Med Bull*; 30(2):158-63.

Lee K, Kim SY, Choi SM, Kim JS, Lee BS, Seo K. 1998. Effectiveness of prenatal ultrasonography in detecting fetal anomalies and perinatal outcome of anomalous fetuses. *Yonsei Med J*;39:372-82.

Leonardi MR, Wolfe HM, Lanouette JM, Landwehr JB, Johnson MP, Evans MI. 1998. The apparently isolated choroid plexus cyst: importance of minor abnormalities in predicting the risk for aneuploidy. *Fetal Diagn Ther*;13:49-52.

Levi S, Hyjazi Y, Schaaps JP, Defoort P, Coulon R, Buekens P. 1991. Sensitivity and specificity of routine antenatal screening for congenital anomalies by ultrasound: The Belgian Multicentric Study. *Ultrasound Obstet Gynecol*;1:102-10.

Levi S, Schaaps JP, De Havay P, Coulon R, Defoort P. 1995. End-result of routine ultrasound screening for congenital anomalies: the Belgian multicentric study 1984-92 [see comments]. *Ultrasound Obstet Gynecol*;5:366-71.

Lorber J, Stewart CR, Ward AM. 1973. Alpha-fetoprotein in antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet*;1(7813):1187.

Luck CA. 1992. Value of routine ultrasound scanning at 19 weeks: a four year study of 8849 deliveries. *BMJ*;304:1474-8.

Macquart-Moulin G, Julian C, Aymé S. 1989. Sensibilité de l'échographie obstétricale dans le diagnostic anténatal des anomalies foetales majeures. *Rev Epidemiol Sante Publique*;37:197-205.

Magriples U, Copel JA. 1998. Accurate detection of anomalies by routine ultrasonography in an indigent clinic population. *Am J Obstet Gynecol*;179:978-81.

Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Dukes K, Bianchi DW, Rudnicka AR, Hackshaw AK, Lambert-Messerlian G, Wald NJ, D'Alton ME. 2005. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium, The New England Journal Of Medicine;353(19):2001-11.

Martinez-Frias ML, Gómez-Ullate J, Valdor C, Bermejo E. 2000. Significado de las cifras de frecuencia de defectos del tubo neural y de síndrome de Down en recién nacidos, corregidas y no corregidas por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. Prog Obstet Ginecol;43:403-409.

Martinez-Zamora MA, Borrell A, Borobio V, Gonce A, Perez M, Botet F, Nadal A, Albert A, Puerto B, Fortuny A. 2007. False positives in the prenatal ultrasound screening of fetal structural anomalies. Prenat Diagn;27 (1):18-22.

Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. 1984. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol;148(7):886-894.

Milunsky A, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Tsung YK, Jick H, Rothman KJ, Willett W. 1989. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum alpha-fetoprotein screening in singleton pregnancies: new epidemiologic data. Am J Obstet Gynecol;161(2):291-7.

Morcos CL, Platt LD, Carlson DE, Gregory KD, Greene NH, Korst LM. 1998. The isolated choroid plexus cyst. Obstet Gynecol;92:232-6.

Nasrat HA. 1998. Prenatal diagnosis, its potential impact on the prevalence and management of congenital anomalies. Saudi Med J;19:130-5.

Nelson NL, Filly RA, Goldstein RB, Callen PW. 1993. The AIUM/ACR antepartum obstetrical sonographic guidelines: expectations for detection of anomalies. J Ultrasound Med;12(4):189-96.

Neilson JP. 1997. Assessment of fetal nuchal translucency test for Down's syndrome [see comments]. Lancet;350:754-5.

Neilson JP. 1997. Assessment of fetal nuchal translucency test for Down's syndrome [letter]. *Lancet*;350:1631-2.

Neilson JP. 1998. Routine ultrasound in early pregnancy. In: Neilson JP, Crowther CA, Hodnett ED, Hofmeyr GJ, editors. *Pregnancy and childbirth module of the Cochrane database of systematic reviews (Cochrane Library)*. Oxford: Update Software.

Nevin NC, Nesbitt S, Thompson W. 1973. Myelocoele and alpha-fetoprotein in amniotic fluid. *Lancet*;1 (7816):1383.

Nicolaidis KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. 1986. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet*;2(8498):72-4.

Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Mahony BS, Hirsch JH. 1990. Prenatal sonographic findings of Down syndrome: review of 94 cases. *Obstet Gynecol*;76 (3 Pt 1):370-7.

Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG, Mahony BS, Hickok DE, Luthy DA. 1993. Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. *Radiology*;188:527-31.

Papp Z, Tóth-Pál E, Papp C, Tóth Z, Szabó M, Veress L, Török O. 1995. Impact of prenatal mid-trimester screening on the prevalence of fetal structural anomalies: a prospective epidemiological study. *Ultrasound Obstet Gynecol*;6 (5):320-6.

Perpignano MC, Cohen HL, Klein VR, Mandel FS, Streltsoff J, Chervanek FA. 1992. Fetal choroid plexus cysts: beware the smaller cyst. *Radiology*;182:715-17.

Phillips OP, Elias S, Shulman LP, Andersen RN, Morgan CD, Simpson JL. 1992. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in women less than 35 years of age using alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol: a prospective 2-year study. *Obstet Gynecol*;80 (3 Pt 1):353-8.

Platt LD, Carlson DE, Medearis AL, Walla CA. 1991. Fetal choroid plexus cysts in the second trimester of pregnancy: a cause for concern [see comments]. *Am J Obstet Gynecol*;164:1652-5; discussion 1655-6.

Porto M, Murata Y, Warneke LA, Keegan KA Jr. 1993. Fetal choroid plexus cysts: an independent risk factor for chromosomal anomalies. *J Clin Ultrasound*;21:103-8.

Prats R, Armelles M, Fortuny A, Salleras LI. 2002. Evolución del síndrome de Down en Catalunya en el período 1992-1999. *Progr Diag Prenat*;14(1):2-7.

Protocol de seguiment de l'embaràs a Catalunya. 2005. 2a edició revisada Barcelona. Direcció General de Salut Pública, p 65.

Queisser Luft A, Stopfkuchen H, Stolz G, Schlaefer K, Merz E. 1998. Prenatal diagnosis of major malformations: quality control of routine ultrasound examinations based on a five-year study of 20,248 newborn fetuses and infants. *Prenat Diagn*;18:567-76.

Reinsch RC. 1997. Choroid plexus cysts – association with trisomy: prospective review of 16,059 patients. *Am J Obstet Gynecol*;176:1381-3.

Roberts AB, Hampton E, Wilson N. 1993. Ultrasound detection of fetal structural abnormalities in Auckland 1988–9. *N Z Med J*;106:441-3.

Roberts D, Alfircvic Z. 1999. Ultrasound 'soft' markers for aneuploidy at the routine fetal anatomy scan. In: Proceedings Fourth Annual Conference of the British Maternal and Fetal Medicine Society. *J Obstet Gynaecol*;1:40.

Roberts JP, Burge DM. 1990. Antenatal diagnosis of abdominal wall defects: a missed opportunity? *Arch Dis Child*;65:687-9.

Romano PS, Waitzman NJ. 1998. Can decision analysis help us decide whether ultrasound screening for fetal anomalies is worth it? *Ann N Y Acad Sci*;847:154-72.

Romero R. 1993. Routine obstetric ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*;3(5):303-7.

Rosendahl H, Kivinen S. 1989. Antenatal detection of congenital malformations by routine ultrasonography. *Obstet Gynecol*;73:947-51.

Rottem S. 1995. IRONFAN. A sonographic window into the natural history of fetal anomalies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*;5:361-363.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 1984. Routine ultrasound examination in pregnancy: report of the RCOG Working Party. London: RCOG.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 1997. Ultrasound screening for fetal abnormalities: report of the RCOG Working Party. London: RCOG.

Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylöstalo P, Heinonen OP. 1990. Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. *Lancet*;336:387-91.

Sabbagha RE, Sheikh Z, Tamura RK, Dalcompo S, Simpson JL, Depp R. 1985. Predictive value, sensitivity, and specificity of ultrasonic targeted imaging for fetal anomalies in gravid women at high risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol*;152: 822-7.

Salvador J, Plasencia A, Valero C. 1996. Detección ecográfica prenatal de defectos congénitos en condiciones ideales: opinión de un Grupo de Expertos en ecografía obstétrica. *Progr Diag Prenat*;8(2):55-66.

Salvador J, Borrell A, Lladonosa A. 2005. Increasing detection rates of birth defects by prenatal ultrasound leading to apparent increasing prevalence. Lessons learned from the population-based registry of birth defects of Barcelona. *Prenat Diagn*;25(11): 991-6.

Salvador J, Rodriguez-Sanz M, Lladonosa A, Cunillé M, Ricart M, Roig A, Fortuny A, Borrell C, Borrell A. 2006. Evolución del cribrado ecográfico prenatal de defectos congénitos y su impacto sobre los sistemas de información. *Progr Diag Trat Prenat*;18(1):2-10.

Scioscia AL, Pretorius DH, Budorick NE, Cahill TC, Axelrod FT, Leopold GR. 1992. Second-trimester echogenic bowel and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*;167:889-94.

Seller MJ, Campbell S, Coltart TM, Singer JD. 1973. Early termination of anencephalic pregnancy after detection by raised alpha-fetoprotein levels. *Lancet*;2 (7820):73.

Seppälä M, Ruoslahti E. 1972. Alpha-fetoprotein in normal and pregnancy sera. *Lancet*; 1(7746):375-6.

Sepulveda W, Leung KY, Robertson ME, Kay E, Mayall ES, Fisk NM. 1996. Prevalence of cystic fibrosis mutations in pregnancies with fetal echogenic bowel. *Obstet Gynecol*;87:103-6.

Serra-Prat M, Gallo P, Jovell AJ, Aymerich M, Estrada MD. 1998. Trade-Offs in Prenatal Detection of Down Syndrome. *American Journal of Public Health*;88(4):551-557.

Simpson JL. 1993. *Essentials of prenatal diagnosis*. 1a. edició Nova York: Churchill-Livingstone: p 141-163.

Shirley IM, Bottomley F, Robinson VP. 1992. Routine radiographer screening for fetal abnormalities by ultrasound in an unselected low risk population. *Br J Radiol*; 65:564-9.

Shuttleworth GE. 1909. Mongolian Imbecility. *Br Med J*;2:661-5.

Skari H, Bjornland K, Bjornstad Ostensen A, Haugen G, Emblem R. 1998. Consequences of prenatal ultrasound diagnosis: a preliminary report on neonates with congenital malformations. *Acta Obstet Gynecol Scand*;77:635-42.

Skupski DW, Newman S, Edersheim T, Milton Hutson J, Udom-Rice I, Chervenak F. 1996. The impact of routine obstetric ultrasonographic screening in a low risk population. *Am J Obstet Gynecol*;175:1142-5.

Slotnick RN, Abuhamad AZ. 1996. Prognostic implications of fetal echogenic bowel. *Lancet*;347:85-7.

Smith NC, Hau C. 1999. A six year study of the antenatal detection of fetal abnormality in six Scottish health boards. *Br J Obstet Gynaecol*;106:206-12.

Snijders RJM, Shawwa L, Nikolaidis KH. 1994. Fetal choroid plexus cysts and trisomy 18: assessment of risk based on ultrasound findings and maternal age. *Prenat Diagn*; 14:1119-27.

Snijders RJM, Nicolaidis KH. 1996. *Ultrasound Markers for fetal chromosomal defects*. The Parthenon Publishing Group: London.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. 1998. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation [see comments]. *Lancet*;352:343-6.

Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, Lorenzo H, Madariaga L, Rica I, Ruiz I, Sánchez E, Santamaría C, Serrano JM, Zabala A, Zurimendi B, Hernández M. 2002. Curvas y tablas de crecimiento (Estudios Longitudinal y Transversal). Fundacion Faustino Orbegozo Eizaguirre. Bilbao

Soothill P, Kyle P. 1997. Fetal nuchal translucency test for Down's syndrome [letter; comment]. *Lancet*;350:1629; discussion 1631-2.

Standing Joint Committee of the RCOG/RCR. 1995. Survey of the use of obstetric ultrasound in the UK. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists/ Royal College of Radiologists.

Steele MW, Breg WR Jr. 1966. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet* ;1(7434):383-5.

Tabor A, Zdravkovic M, Perslev A, Møller LK, Pedersen BL. 2003. Screening for congenital malformations by ultrasonography in the general population of pregnant women: factors affecting the efficacy. *Acta Obstet Gynecol Scand*;82(12):1092-8.

Taipale P, Hiilismaa V, Salonen R. 1998. Increased nuchal translucency and fetal chromosomal defects. *N Engl J Med*;338:1228-30.

Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T. 1968. Prenatal diagnosis of Down's syndrome. *Lancet*; 2(7561):220.

Van den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J, Campbell S. 1990. Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol*;162 (2),322-7.

Van Dorsten JP, Hulsey TC, Newman RB, Menard MK. 1998. Fetal anomaly detection by secondtrimester ultrasonography in a tertiary center. *Am J Obstet Gynecol*; 178:742-9.

Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Guzman ER, Smulian JC, Knuppel RA. 1996. The use of secondtrimester genetic sonogram in guiding clinical management of patients at increased risk for fetal trisomy 21. *Obstet Gynecol*;87:948-52.

Vogel F, Motulski AG. 1997. Human grnrtics problems and approaches. Berlín: Springer Verlag.

Waitzman NJ, Romano PS. 1998. Reduced costs of congenital anomalies from fetal ultrasound: are they sufficient to justify routine screening inthe United States? *Ann N Y Acad Sci*;847:141-53.

.Wald NJ, Cuckle H, Brok JH, Peto R, Polani PE, Woodford FP. 1977. 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*;Jun 25;1(8026):1323-32.

Wald, Nicholas J.; Cuckle, Howard S.; Densem, James W.; Nanchahal, Kiran; Royston, Patrick; Chard, Tim; Haddow, James E.; Knight, George J.; Palomaki, Glenn E.; Canick, Jacob A. 1988. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ*; 297:883.

Wald NJ, Huttly WJ, Hennessy CF. 1999. Down's syndrome screening in the UK in 1998. *Lancet*;354(9186):1264.

Wald, Nicholas J; Huttly, Wayne J; Hackshaw, Allan K. 2003. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet*;361(9360):835-36.

Wald NJ, Kennard A. 1992. Prenatal biochemical screening for Down's syndrome and neural tube defects. *Curr Opin Obstet Gynecol*;4(2):302-7.

Wald NJ, Kennard A, Densem JW, Cuckle HS, Chard T, Butler L.1992. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. *BMJ*; 305 (6850):391-4.

Wald NJ, Kennard A, Donnerfeld A, Leck I. 2000. Ultrasound scanning for congenital abnormalities. In *Antenatal and Neonatal Screening*, Wald NJ, Leck I (eds). Oxford University Press: Oxford; p 441-470.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. 2003. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). SURUSS Research Group. Health Technol Assess;7(11):1-77.

Whittle MJ, Broomhall J, Bell R, Lumley J. 1992. Value of routine ultrasound scanning [letter]. BMJ,305:583-4.

Yagel S, Anteby EY, Hochner-Celnikier D, Ariel I, Chaap T, Ben Neriah Z. 1998. The role of midtrimester targeted fetal organ screening combined with the "triple test" and maternal age in the diagnosis of trisomy 21: a retrospective study. Am J Obstet Gynecol; 178 (1 Pt 1):40-4.

Zimmer EZ, Avraham Z, Sujoy P, Goldstein I, Bronshtein M. 1997. The influence of prenatal ultrasound on the prevalence of congenital anomalies at birth. Prenat Diagn;17: 623-8.

ÍNDIX

1	INTRODUCCIÓ.....	5
1.1	Importància dels defectes congènits.....	5
1.2	Situació dels defectes congènits a Catalunya.....	8
1.3	Cribratge bioquímic i ecogràfic de defectes congènits	9
1.4	Programa de diagnòstic prenatal de defectes congènits de Catalunya (Pla de Salut 1996-1998).....	11
1.5	Protocol de diagnòstic prenatal a la Xarxa Sanitària de l'Hospital de Sant Pau i Santa Tecla (1998-2000).....	12
2	JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESI DE TREBALL	14
3	MATERIAL I MÈTODES.....	16
3.1	Disseny de l'estudi	16
3.2	Moments d'intervenció durant la gestació.....	17
3.3	Període de estudi	18
3.4	Població d'estudi	20
3.4.1	Àmbit geogràfic	20
3.4.2	Dades demogràfiques	22
3.4.2.1	Població general empadronada.....	22
3.4.2.2	Població pediàtrica menor de 3 anys empadronada.....	22
3.4.3	Descripció de la població de les gestants estudiades	23
3.4.3.1	Definicions utilitzades per a l'obtenció dels indicadors	23
3.4.3.1.1	Taxa de mortalitat infantil	23
3.4.3.1.2	Taxa de mortalitat perinatal	24

3.4.4	Dades obstètriques (anàlisi descriptiva dels naixements)	25
3.4.4.1	Sexe dels nadons	25
3.4.4.2	Pes dels nadons	25
3.4.4.3	Tipus de part	25
3.4.4.4	Edat de la mare en el moment del part	26
3.5	Cribratge bioquímic de segon trimestre	27
3.5.1	Aplicació del protocol de cribratge bioquímic a la població estudiada.....	27
3.5.2	Dades descriptives del cribratge bioquímic.....	28
3.5.2.1	Edat gestacional en el moment de l'extracció	29
3.5.2.2	Edat materna en el moment de l'extracció	29
3.5.2.3	Pes matern en el moment de l'extracció	29
3.5.2.4	Múltiples de la Mediana (MoM) de l'AFP	29
3.5.2.5	Múltiples de la Mediana (MoM) β -HCG	29
3.5.3	Cribratge bioquímic dels defectes del tub neural.....	29
3.5.3.1	Classificació de la població en funció del valor de l'AFP	30
3.5.3.1.1	Risc baix DTN ($<2,0$ MoM AFP)	30
3.5.3.1.2	Risc moderat DTN ($\geq 2,0$ i $< 3,0$ MoM AFP).....	30
3.5.3.1.3	Risc alt DTN ($\geq 3,0$ MoM AFP)	30
3.5.3.2	Resultats perinatals en les gestants amb una AFP elevada sense DTN obert.....	32
3.5.3.2.1	Gestants amb $\geq 3,0$ MoM AFP	33
3.5.3.2.2	Gestants amb $\geq 2,0$ i $< 3,0$ MoM AFP	33
3.5.4	Cribratge bioquímic de la T21	33
3.5.4.1	Classificació segons l'índex de risc de T21.....	33
3.5.4.1.1	Població de baix risc de T21	33
3.5.4.1.2	Població d'alt risc de T21	33
3.6	Cribratge ecogràfic de segon trimestre	35
3.6.1	Aplicació del protocol del cribratge ecogràfic a la població estudiada.....	35
3.6.1.1	Operadors.....	35
3.6.1.2	Aparell.....	35
3.6.1.3	Temps d'exploració	36
3.6.1.4	Sistemàtica d'exploració.....	36

3.6.2	Dades descriptives de l'exploració ecogràfica	38
3.6.2.1	Teixit adipós matern	38
3.6.2.2	Situació fetal	39
3.6.2.3	Dors fetal	39
3.6.2.4	Localització placentària	39
3.6.2.5	Inserció placentària	40
3.6.2.6	Quantitat de líquid amniòtic.....	40
3.6.2.7	Edat gestacional en el moment de l'exploració	40
3.6.3	Classificació de la població en funció del cribratge ecogràfic de defectes congènits amb expressió morfològica.....	41
3.6.3.1	Fetus amb exploració ecogràfica compatible amb la normalitat	41
3.6.3.2	Fetus amb sospita diagnòstica d'anomalia congènita.....	41
3.6.3.3	Fetus en què s'han detectat un o més marcadors indirectes d'anomalia cromosòmica	42
3.6.3.4	Fetus amb una exploració ecogràfica no satisfactòria	42
3.7	Exploració postnatal	43
3.7.1	Gestacions que han finalitzat amb el naixement d'un nounat mort	43
3.7.2	Gestacions que han finalitzat amb el naixement d'un nounat viu	44
3.8	Seguiment pediàtric fins a l'any de vida.....	46
3.9	Registre dels defectes congènits	48
3.9.1	Anomalies cromosòmiques	48
3.9.2	Anomalies morfològiques detectables a les 20 setmanes. Criteris d'inclusió... 48	
3.9.2.1	Criteris d'inclusió segons l'EUROCAT (ICD10).....	48
3.9.2.2	Criteris d'inclusió segons l'impacte en la morbimortalitat perinatal (RCOG)	51
3.9.2.3	Anomalies morfològiques no detectables a les 20 setmanes	54
3.10	Avaluació de l'efectivitat diagnòstica del cribratge bioquímic, l'ecografia de les 20 setmanes i del protocol de diagnòstic prenatal del Servei Català de Salut per a la detecció d'anomalies cromosòmiques i estructurals.....	61
3.10.1	Efectivitat del cribratge bioquímic	62
3.10.1.1	Diagnòstic de T21.....	62
3.10.1.2	Diagnòstic de DTN obert	62

3.10.2	Efectivitat de l'ecografia de les 20 setmanes	62
3.10.2.1	Diagnòstic de les anomalies cromosòmiques	62
3.10.2.2	Diagnòstic de la T21	63
3.10.2.3	Diagnòstic de les anomalies morfològiques majors detectables ecogràficament (classificació EUROCAT).....	63
3.10.2.4	Diagnòstic de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG)	63
3.10.3	Efectivitat del cribratge bioquímic i de l'ecografia de les 20 setmanes.....	63
3.10.3.1	Diagnòstic de T21.....	63
3.10.3.2	Diagnòstic de DTN oberts	63
3.10.3.3	Diagnòstic de les anomalies morfològiques majors detectables ecogràficament (classificació EUROCAT).....	64
3.10.3.4	Diagnòstic de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG)	64
3.10.3.5	Diagnòstic d'anomalies cromosòmiques i morfològiques	64
3.11	Efectivitat de l'exploració pediàtrica en l'ingrés hospitalari del part front a l'exploració pediàtrica en el primer any de vida	65
4	RESULTATS.....	66
4.1	Població d'estudi	66
4.1.1	Dades demogràfiques	69
4.1.1.1	Població general empadronada.....	69
4.1.1.2	Població pediàtrica menor de 3 anys empadronada.....	72
4.1.2	Descripció de la població de gestants estudiades	73
4.1.2.1	Indicadors de salut materno-infantil.....	73
4.1.2.1.1	Taxa de mortalitat infantil	73
4.1.2.1.2	Taxa de mortalitat perinatal	76
4.1.2.2	Dades obstètriques. Anàlisi descriptiva dels naixements	79
4.1.2.2.1	Sexe dels nadons	79
4.1.2.2.2	Pes dels nadons	81
4.1.2.2.3	Tipus de part.....	83
4.1.2.2.4	Edat materna	85

4.2	Proves de diagnòstic prenatal.....	89
4.2.1	Cribratge bioquímic de T21 i DTN.....	89
4.2.1.1	Oferiment del cribratge bioquímic.....	89
4.2.1.1.1	Exclusions del cribratge bioquímic per gestació bessonera	89
4.2.1.1.2	Exclusions del cribratge bioquímic per edat materna avançada.....	89
4.2.1.1.3	Exclusions per antecedents d'anomalia cromosòmica en gestació prèvia	89
4.2.1.1.4	Renúncia informada voluntària a la realització del cribratge bioquímic ...	90
4.2.1.1.5	Població que compleix els criteris d'inclusió d'oferiment del cribratge bioquímic	90
4.2.1.1.6	Cobertura del cribratge bioquímic	90
4.2.1.1.7	Seguiment postnatal del cribratge bioquímic de T21 i DTN obert.....	90
4.2.1.1.8	Seguiment pediàtric fins a l'any del cribratge bioquímic de T21 i DTN obert.....	91
4.2.1.1.9	Gestants que han realitzat el cribratge bioquímic i que posteriorment no han realitzat l'ecografia de les 20 setmanes a la nostra UDP	91
4.2.1.2	Resultats del cribratge bioquímic de T21 i DTN oberts.....	93
4.2.1.2.1	Dades descriptives	93
4.2.1.2.1.1	Setmanes de gestació en el moment de l'extracció	93
4.2.1.2.1.2	Edat materna en el moment de l'extracció	94
4.2.1.2.1.3	Pes matern en el moment de l'extracció.....	95
4.2.1.2.1.4	Valors de l'AFP	96
4.2.1.2.1.5	Valors de la β -HCG.....	96
4.2.1.2.2	Cribratge bioquímic de DTN oberts	97
4.2.1.2.2.1	Risc Baix DTN ($< 2,0$ MoM AFP).....	97
4.2.1.2.2.2	Risc moderat DTN ($\geq 2,0$ i $< 3,0$ MoM AFP).....	97
4.2.1.2.2.3	Risc alt per DTN ($\geq 3,0$ MoM AFP).....	97
4.2.1.2.3	Resultats perinatals en les gestants amb una AFP elevada sense DTN obert.....	98
4.2.1.2.3.1	Gestants amb $\geq 2,0$ i $< 3,0$ MoM AFP	98
4.2.1.2.3.2	Gestants amb $\geq 3,0$ MoM AFP	98
4.2.1.2.4	Cribratge bioquímic de T21	99
4.2.1.2.4.1	Població de baix risc de T21.....	100
4.2.1.2.4.2	Població d'alt risc de T21	100
4.2.1.2.4.2.1	Cariotips de T21	100
4.2.1.2.4.2.2	Cariotips normals	100
4.2.1.2.4.2.3	Altres anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica ...	100
4.2.1.2.4.2.4	Altres anomalies cromosòmiques sense rellevància clínica	101

4.2.1.2.5	Cribratge bioquímic. Altres patologies detectades en fetus d'alt risc de T21 o T18 (resultats patològics no esperats)	102
4.2.2	Ecografia de les 20 setmanes.....	103
4.2.2.1	Cobertura de l'ecografia de les 20 setmanes.....	103
4.2.2.1.1	Seguiment postnatal de l'ecografia de les 20 setmanes.....	104
4.2.2.1.2	Seguiment pediàtric fins a l'any de vida de l'ecografia de les 20 setmanes	104
4.2.2.2	Resultats. Dades descriptives	103
4.2.2.2.1	Teixit adipós matern	103
4.2.2.2.2	Situació fetal	105
4.2.2.2.3	Dors fetal	106
4.2.2.2.4	Localització placentària	107
4.2.2.2.5	Inserció placentària	108
4.2.2.2.6	Quantitat de líquid amniòtic.....	109
4.2.2.2.7	Edat gestacional en el moment de l'exploració	110
4.2.2.3	Resultats del cribratge ecogràfic d'anomalies morfològiques majors detectables	111
4.2.2.3.1	Exploració ecogràfica compatible amb la normalitat.....	111
4.2.2.3.2	Sospita diagnòstica d'anomalia morfològica	112
4.2.2.3.3	Diagnòstic d'anomalia morfològica ecogràfica	112
4.2.2.3.4	Marcadors ecogràfics indirectes d'anomalia cromosòmica.....	115
4.2.2.3.5	Exploració ecogràfica no satisfactòria	116
4.2.2.3.5.1	Teixit adipós matern.....	116
4.2.2.3.5.2	Situació fetal	117
4.2.2.3.5.3	Dors fetal.....	118
4.2.2.3.5.4	Localització placentària	119
4.2.2.3.5.5	Inserció placentària.....	120
4.2.2.3.5.6	Quantitat de líquid amniòtic.....	121
4.2.2.3.5.7	Edat gestacional	122
4.3	Exploració postnatal	124
4.3.1	Informes anatomopatològics	124
4.3.1.1	Avortaments espontanis	124
4.3.1.2	Avortaments iatrogènics	125
4.3.1.3	Èxits intrauterí entre les 22 i les 28 setmanes (fetus inmadurs)	125
4.3.1.4	Èxits intrauterí de més de 28 setmanes (fetus prematurs)	126
4.3.1.5	ILE	126
4.3.1.5.1	Cribratge bioquímic	126

4.3.1.5.2	Cribratge ecogràfic	127
4.3.2	Exploració pediàtrica durant l'ingrés hospitalari del part.....	128
4.3.2.1	Cobertura de l'exploració pediàtrica durant l'ingrés hospitalari del part.	128
4.3.2.2	Resultats de l'exploració neonatal hospitalària	129
4.3.2.2.1	Exploració pediàtrica normal	129
4.3.2.2.2	Exploració pediàtrica amb anomalia morfològica major detectable	129
4.4	Seguiment pediàtric fins a l'any de vida	132
4.4.1	Cobertura del seguiment pediàtric	132
4.4.2	Dades antropomètriques de la població a l'any de vida	132
4.4.2.1	Pes.....	132
4.4.2.1.1	Nens	132
4.4.2.1.2	Nenes	133
4.4.2.2	Talla	133
4.4.2.2.1	Nens	133
4.4.2.2.2	Nenes	134
4.4.2.3	Perímetre cranial	134
4.4.2.3.1	Nens	134
4.4.2.3.2	Nenes	134
4.5	Avaluació de l'efectivitat diagnòstica global del protocol de diagnòstic prenatal del Servei Català de Salut per a la detecció d'anomalies cromosòmiques i morfològiques	136
4.5.1	Efectivitat del cribratge bioquímic de la T21 i del DTN obert	136
4.5.1.1	Efectivitat del cribratge bioquímic de la T21.....	136
4.5.1.2	Efectivitat del cribratge bioquímic per al DTN obert.....	137
4.5.1.3	Efectivitat del cribratge bioquímic en el diagnòstic de totes les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica.....	138
4.5.2	Efectivitat l'ecografia de les 20 setmanes en el cribratge de les anomalies cromosòmiques i morfològiques amb expressió ecogràfica	139
4.5.2.1	Efectivitat de l'ecografia de les 20 setmanes en el cribratge de les anomalies cromosòmiques.....	139
4.5.2.1.1	Efectivitat de l'ecografia de les 20 setmanes en el cribratge de la T21	140
4.5.2.1.2	Efectivitat de l'ecografia de 20 setmanes en el cribratge de totes les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica	141

4.5.2.2	Efectivitat de l'ecografia de 20 setmanes en el cribratge de les anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT)	143
4.5.2.3	Efectivitat de l'ecografia de 20 setmanes en el cribratge de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG).....	146
4.5.3	Efectivitat global del diagnòstic prenatal en la nostra població.....	147
4.5.3.1	Efectivitat global del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de T21	148
4.5.3.2	Efectivitat global del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de totes les anomalies cromosòmiques	150
4.5.3.3	Efectivitat global del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de les anomalies morfològiques	152
4.5.3.3.1	Efectivitat global del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de les anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT modificada)	153
4.5.3.3.2	Efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG)	154
4.5.3.3.3	Efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic dels DTN oberts	155
4.5.3.4	Efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques.....	157
4.5.3.4.1	Efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT)	157
4.5.3.4.2	Efectivitat del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic global ... de les anomalies cromosòmiques i morfològiques severes (classificació RCOG).....	159
4.5.4	Efectivitat de l'exploració postnatal i neonatal hospitalària en comparació a l'exploració postnatal final i pediàtrica en el primer any de vida	160
4.5.4.1	Efectivitat de l'exploració postnatal per al diagnòstic de les anomalies cromosòmiques	161
4.5.4.2	Efectivitat de l'exploració neonatal per al diagnòstic de les anomalies cromosòmiques	162
4.5.4.3	Efectivitat de l'exploració postnatal per al diagnòstic de les anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT)	163
4.5.4.4	Efectivitat de l'exploració neonatal per al diagnòstic de les anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT)	164
4.5.4.5	Efectivitat de l'exploració postnatal per al diagnòstic de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG).....	165

4.5.4.6	Efectivitat de l'exploració neonatal per al diagnòstic de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG).....	166
4.5.4.7	Efectivitat de l'exploració postnatal per al diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT)	166
4.5.4.8	Efectivitat de l'exploració neonatal per al diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT)	167
4.5.4.9	Efectivitat de l'exploració postnatal per al diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques severes (classificació RCOG).	168
4.5.4.10	Efectivitat de l'exploració neonatal per al diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques severes (classificació RCOG).	169
5	DISCUSSIÓ	171
5.1	Característiques de la població estudiada (validesa externa de la mostra)	171
5.1.1	Dades demogràfiques	171
5.1.2	Indicadors de salut materno-infantil	172
5.1.3	Dades obstètriques. Anàlisi descriptiva dels naixements	172
5.2	Cribratges prenats	174
5.2.1	Cribratge bioquímic	174
5.2.1.1	Cribratge bioquímic de DTN oberts	174
5.2.1.2	Cribratge bioquímic de T21	178
5.2.2	Cribratge ecogràfic	180
5.2.2.1	Anomalies cromosòmiques	182
5.2.2.2	Anomalies morfològiques	186
5.2.2.2.1	Revisió de la literatura referent a l'efectivitat de l'ecografia en el diagnòstic d'anomalies morfològiques.....	189
5.2.3	Cribratge conjunt bioquímic i ecogràfic	200
5.3	Efectes de la implementació del diagnòstic prenatal	202
5.3.1	Efectes sobre la prevalença	202
5.3.2	Efectes sobre el diagnòstic	204

5.4	Valoració postnatal.....	205
5.5	Rellevància de l'estudi.....	207
5.6	Limitacions de l'estudi	210
6	CONCLUSIONS.....	212
	BIBLIOGRAFIA	215

ÍNDEX DE TAULES, GRÀFICS, FIGURES I DIAGRAMES

TAULES

Taula 1. Freqüència dels defectes congènits a Catalunya. Període 1998-2000	8
Taula 2. Taula de contingència de 2 x 2	31
Taula 3. Cobertura de l' UDP de l'HSPST per municipis de l'àrea d'estudi.	68
Taula 4. Evolució dels padrons municipals del'àrea assignada a l'HSPST..	70
Taula 5. Evolució de l'aportació de la població d'estudi al recompte de població de Catalunya.	72
Taula 6. Padró municipal de nens menors de 3 anys a 30 de maig del 2001.	72
Taula 7. Taxa de mortalitat infantil per 1.000 a la població d'estudi.	73
Taula 8. Taxa de mortalitat infantil per 1.000 a Catalunya.	74
Taula 9. Taxa de mortalitat perinatal per 1.000 a la població d'estudi.	76
Taula 10. Taxa de mortalitat perinatal per 1.000 a Catalunya.	77
Taula 11. Distribució dels nadons per sexe durant els anys 1998-2001 a la població d'estudi, província de Tarragona i Catalunya.	79
Taula 12. Distribució dels nadons pel seu pes al néixer durant els anys 1998-2001 a la població d'estudi, província de Tarragona i Catalunya.	81
Taula 13. Distribució dels nadons pel tipus de part durant els anys 1998-2001 a la població d'estudi, província de Tarragona i Catalunya.	83
Taula 14. Proporció de fills de mares amb edat igual o superior a 35 anys respecte al total a la població d'estudi.	85
Taula 15. Proporció de fills de mares amb edat igual o superior a 38 anys respecte al total a la població d'estudi.	86
Taula 16. Proporció de fills de mares amb edat igual o superior a 35 anys respecte al total a la població d'estudi, província de Tarragona i Catalunya.	87
Taula 17. Valors d'AFP i de la MoM AFP en els casos diagnosticats de DTN obert.	97
Taula 18. Mals resultats perinatals en gestants amb $\geq 3,0$ MoM AFP i sense DTN obert.	98
Taula 19. Cobertura de l'ecografia morfològica fetal de les 20 setmanes a la UDP de l'HSPST per municipis de l'àrea d'estudi.	102
Taula 20. Anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) diagnosticades a l'ecografia de les 20 setmanes i confirmades en una segona ecografia.	113
Taula 21. Anomalies morfològiques severes (Classificació RCOG) diagnosticades a l'ecografia de les 20 setmanes i confirmades en una segona ecografia.	114
Taula 22. Marcadors ecogràfics indirectes d'anomalia cromosòmica.	115
Taula 23. Avortaments espontanis a la població d'estudi.	124
Taula 24. Avortaments iatrogènics a la població estudi.	125
Taula 25. Èxits intrauterins immadurs a la població estudi.	126
Taula 26. Èxits intrauterins prematurs a la població estudi.	126

Taula 27. ILE practicades com a resultat de l'implementació del cribratge bioquímic a la població estudi.	127
Taula 28. ILE practicades com a resultat de l'implementació del cribratge ecogràfic a la població estudi.	127
Taula 29. Distribució de les maternitats on s'han assistit els parts de la població estudi. ...	129
Taula 30. Anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) en l'ecografia de les 20 setmanes detectades en l'exploració pediàtrica durant l'ingrés hospitalari a la població estudi.	130
Taula 31. Anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) detectades en l'exploració pediàtrica durant l'ingrés hospitalari a la població estudi	131
Taula 32. Estadístics descriptius de la variable "pes a l'any" en els nens.	133
Taula 33. Estadístics descriptius de la variable "pes a l'any" en les nenes.	133
Taula 34. Estadístics descriptius de la variable "talla a l'any" en els nens.	133
Taula 35. Estadístics descriptius de la variable "talla a l'any" en les nenes.	134
Taula 36. Estadístics descriptius de la variable "perímetre cranial a l'any" en els nens.	134
Taula 37. Estadístics descriptius de la variable "perímetre cranial a l'any" en les nenes. ...	134
Taula 38. Taula de contingència del cribratge bioquímic en el diagnòstic de T21 respecte a l'exploració postnatal.	137
Taula 39. Taula de contingència del cribratge bioquímic en el diagnòstic de DTN obert respecte a l'exploració postnatal.	138
Taula 40. Taula de contingència del cribratge bioquímic en el diagnòstic de totes les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica respecte a l'exploració postnatal	139
Taula 41. Marcadors ecogràfics indirectes d'anomalia cromosòmica i T21.	140
Taula 42. Taula de contingència de l'ecografia de 20 setmanes en el diagnòstic de T21 respecte a l'exploració postnatal.	141
Taula 43. Anomalies cromosòmiques diagnosticades en l'exploració neonatal i pediàtrica a l'any de vida.....	142
Taula 44. Taula de contingència de l'ecografia de 20 setmanes en el diagnòstic de totes les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica respecte a l'exploració postnatal	142
Taula 45. Anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) diagnosticades postnatalment a l'any de vida.	143
Taula 46. Taula de contingència de l'ecografia de les 20 setmanes en el diagnòstic de les anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) respecte a l'exploració postnatal.....	145
Taula 47. Anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) diagnosticades postnatalment a l'any de vida.	146
Taula 48. Taula de contingència de l' ecografia de les 20 setmanes en el diagnòstic de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) respecte a l'exploració postnatal.	147

Taula 49. Taula de contingència del cribratge bioquímic i ecogràfic en el diagnòstic de la T21 respecte a l'exploració postnatal.	148
Taula 50. Freqüència de la T21 i dels defectes congènits a Catalunya.....	149
Taula 51. ILE per T21 a Catalunya.....	150
Taula 52. Nascuts vius amb T21 a Catalunya.	150
Taula 53. Taula de contingència del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic de totes les anomalies cromosòmiques amb rellevància clínica respecte a l'exploració postnatal.	150
Taula 54. Freqüència de les anomalies cromosòmiques i dels defectes congènits a Catalunya.	151
Taula 55. ILE per anomalia cromosòmica a Catalunya.....	152
Taula 56. Nascuts vius amb anomalia cromosòmica a Catalunya.	152
Taula 57. Taula de contingència del cribratge bioquímic i ecogràfic en el diagnòstic d'anomalies morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) respecte a l'exploració postnatal	153
Taula 58. Freqüència de les anomalies morfològiques a Catalunya.	154
Taula 59. Taula de contingència del cribratge bioquímic i ecogràfic en el diagnòstic d'anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) respecte a l'exploració postnatal	154
Taula 60. Taula de contingència del cribratge bioquímic i ecogràfic en el diagnòstic dels DTN oberts respecte a l'exploració postnatal..	155
Taula 61. Freqüència dels DTN a Catalunya.	156
Taula 62. ILE per DTN a Catalunya.	157
Taula 63. Nascuts vius amb DTN a Catalunya.	157
Taula 64. Taula de contingència del cribratge bioquímic i ecogràfic en el diagnòstic global d'anomalies cromosòmiques i morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) respecte a l'exploració postnatal.	158
Taula 65. Freqüència dels defectes congènits a Catalunya.	159
Taula 66. Taula de contingència del cribratge bioquímic i ecogràfic per al diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques severes (Classificació RCOG)..	160
Taula 67. Taula de contingència de l'exploració postnatal en al diagnòstic d'anomalies cromosòmiques respecte a l'exploració postnatal final.	161
Taula 68. Taula de contingència de l'exploració neonatal en el diagnòstic de les anomalies cromosòmiques respecte a l'exploració pediàtrica a l'any de vida.	162
Taula 69. Taula de contingència de l'exploració postnatal en el diagnòstic de les anomalies morfològiques majors detectables per ecografia (classificació EUROCAT) respecte a l'exploració postnatal final.	163
Taula 70. Taula de contingència de l'exploració neonatal en el diagnòstic de les anomalies morfològiques majors detectables per ecografia (classificació EUROCAT) respecte a l'exploració pediàtrica a l'any de vida.	164

Taula 71. Taula de contingència de l'exploració postnatal en el diagnòstic de les anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) respecte a l'exploració postnatal final.	165
Taula 72. Taula de contingència de l'exploració neonatal en el diagnòstic d'anomalies morfològiques severes (classificació RCOG) respecte a l'exploració pediàtrica a l'any de vida.....	166
Taula 73. Taula de contingència de l'exploració postnatal en el diagnòstic global d'anomalies cromosòmiques i morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) respecte a l'exploració postnatal final.	167
Taula 74. Taula de contingència de l'exploració neonatal en el diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques majors detectables (classificació EUROCAT) respecte a l'exploració pediàtrica a l'any de vida.	168
Taula 75. Taula de contingència de l'exploració postnatal en el diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques severes (classificació RCOG) respecte a l'exploració postnatal final.	169
Taula 76. Taula de contingència de l'exploració neonatal en el diagnòstic global de les anomalies cromosòmiques i morfològiques severes (classificació RCOG) respecte a l'exploració pediàtrica a l'any de vida..	170

GRÀFICS

Gràfic 1. Cobertura de l' UDP de l'HSPST per municipis de l'àrea d'estudi	69
Gràfic 2. Evolució del padró de l'àrea assignada a l'HSPST. (Font: IDESCAT)	70
Gràfic 3. Evolució dels padrons municipals a l'àrea assignada a l'HSPST.....	71
Gràfic 4. Evolució nombre d'habitants a Catalunya.	71
Gràfic 5. Taxa de mortalitat infantil per 1.000 a la població d'estudi.	74
Gràfic 6. Taxa de mortalitat infantil per 1.000 anual a la població d'estudi i Catalunya.	75
Gràfic 7. Taxa de mortalitat infantil per 1.000 total a la població d'estudi i Catalunya.	75
Gràfic 8. Taxa de mortalitat perinatal per 1.000 a la població d'estudi.	76
Gràfic 9. Taxa de mortalitat perinatal per 1.000 anual a la població d'estudi i Catalunya	77
Gràfic 10. Taxa de mortalitat perinatal per 1.000 total a la població d'estudi i Catalunya	78
Gràfic 11. Distribució dels nadons per sexe a la població d'estudi.	79
Gràfic 12. Distribució dels nadons per sexe a la població d'estudi, província de Tarragona i Catalunya.	80
Gràfic 13. Distribució dels nadons pel seu pes al néixer a la població estudi.....	81
Gràfic 14. Distribució dels nadons pel seu pes al néixer durant els anys 1998-2001 a la població d'estudi, província de Tarragona i Catalunya.	82
Gràfic 15. Distribució dels nadons pel tipus de part durant els anys 1998-2001 a la població d'estudi.	83
Gràfic 16. Distribució percentual dels diferents tipus de part	84
Gràfic 17. Distribució de l'edat materna a la població d'estudi.	85

Gràfic 18. Evolució del percentatge d'edat materna igual o superior a 35 anys en el moment de fer l'ecografia durant els 1998-2000 a la població d'estudi.	86
Gràfic 19. Evolució del percentatge d'edat materna igual o superior a 38 anys a la població estudi durant els anys 1998-2000.	87
Gràfic 20. Distribució percentual de nadons fills de mares amb edat igual o superior a 35 anys.....	88
Gràfic 21. Setmanes de gestació en el moment de l'extracció.	94
Gràfic 22. Edat materna en el moment de l'extracció en el moment de l'extracció.	95
Gràfic 23. Pes matern en gestants en el moment de l'extracció.	96
Gràfic 24. Gruix del teixit adipós matern durant l'ecografia de les 20 setmanes.	105
Gràfic 25. Posició fetal durant l'ecografia de les 20 setmanes.	106
Gràfic 26. Dors fetal durant l'ecografia de les 20 setmanes.	107
Gràfic 27. Localització placentària durant l'ecografia de les 20 setmanes.	108
Gràfic 28. Nivell d'inserció placentària en l'ecografia de les 20 setmanes.	109
Gràfic 29. Quantitat de líquid amniòtic en l'ecografia de les 20 setmanes.	110
Gràfic 30. Edat gestacional de l'ecografia de les 20 setmanes.	111
Gràfic 31. Gruix del teixit adipós matern segons qualitat de l'exploració ecogràfica.	117
Gràfic 32. Posició fetal segons la qualitat de l'exploració ecogràfica.	118
Gràfic 33. Dors fetal segons la qualitat de l'exploració ecogràfica.	119
Gràfic 34. Localització placentària segons la qualitat de l'exploració ecogràfica.	120
Gràfic 35. Nivell d'inserció placentari segons la qualitat de l'exploració ecogràfica	121
Gràfic 36. Quantitat de líquid amniòtic segons la qualitat de l'exploració ecogràfica	122
Gràfic 37. Edat gestacional en el moment de l'exploració ecogràfica segons la qualitat de l'exploració ecogràfica	123

FIGURES

Figura 1. Cronologia de les diferents exploracions prenatales i postnatales a la població estudiada.	19
Figura 2. Mapa de l'àrea d'influència de l'Hospital de Sant Pau i Santa Tecla.	21
Figura 3. Proves de diagnòstic prenatal realitzades a la població d'estudi (n=1721).	67

DIAGRAMES

Diagrama 1. Protocol de cribatge de DTN. Xarxa Sanitària Sant Pau i Santa Tecla.	32
Diagrama 2. Protocol de cribatge bioquímic de T21.Xarxa Sanitària Sant Pau i Santa Tecla	34
Diagrama 3. Diagrama de flux del cribatge bioquímic de T21 i DTN obert	92
Diagrama 4. Resultats cribatge bioquímic dels DTN oberts	99
Diagrama 5. Resultats cribatge bioquímic de la T21	102

