

# PROGRAMA DE DETECCIÓN PRENATAL DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS



Programa de  
Detección Prenatal de  
Anomalías Cromosómicas



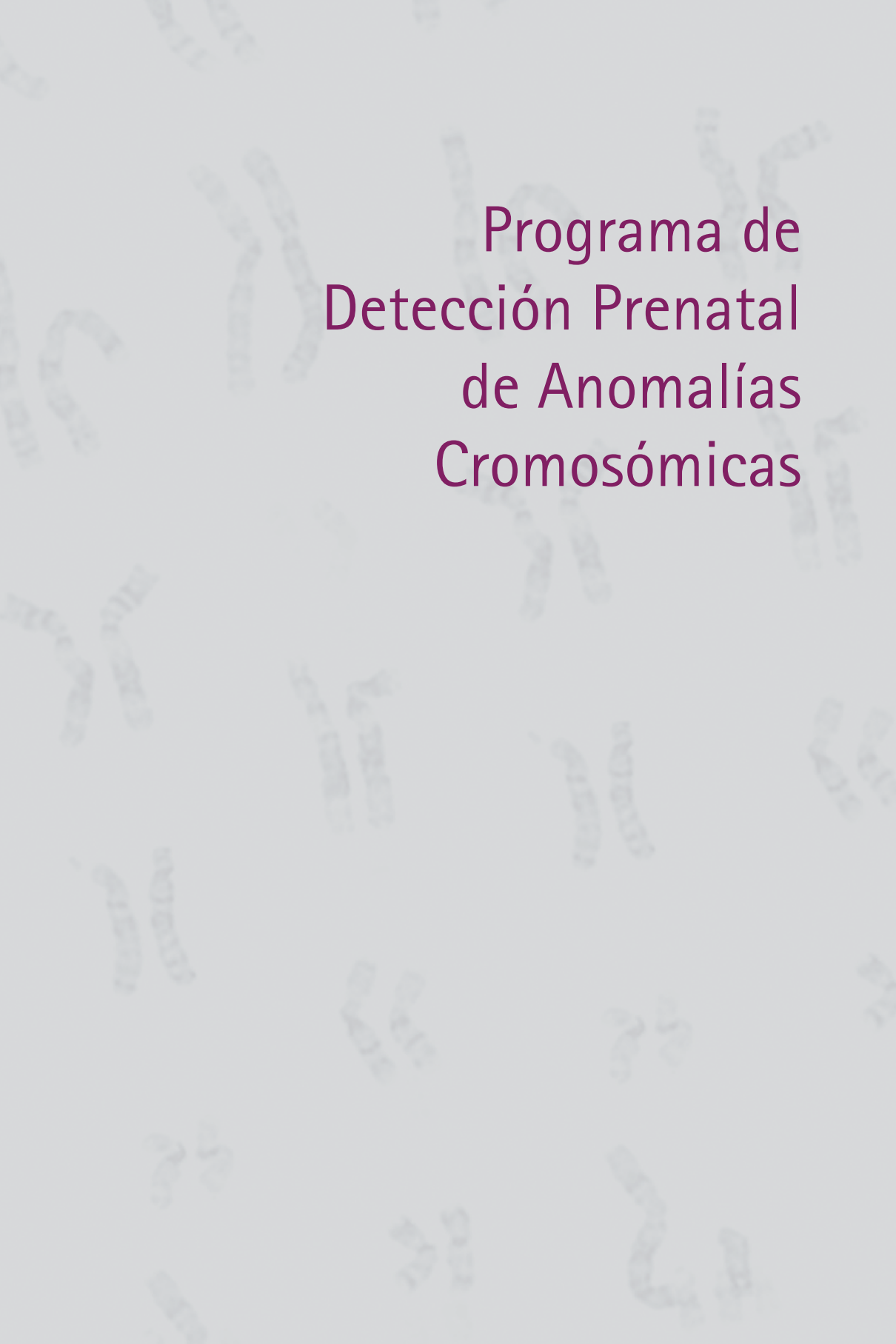
## PROGRAMA DE DETECCIÓN PRENATAL DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Edita

*Consejería de Sanidad y Servicios Sociales  
Gobierno de Cantabria*

Depósito Legal

*SA-438-11*



# Programa de Detección Prenatal de Anomalías Cromosómicas

#### GRUPO REDACTOR

*José Ramón de Miguel Sesmero.* Servicio de Obstetricia y Ginecología. HUMV

*Begoña Loidí Fernández-Trocóniz.* Servicio de Citogenética. HUMV

*Marcos López Hoyos.* Subdirección Médica de Laboratorio e Investigación. HUMV

*Juan José Montero Fanjul.* Servicio de Obstetricia y Ginecología. HUMV

*Rosa M<sup>o</sup> Orozco Abril.* Servicio de Análisis Clínicos. HUMV

*Mar Sánchez Movellán.* Sección de Programas de Salud de la Mujer. Dirección General de Salud Pública

#### COLABORACIONES

*Enrique de la Puente Campano.* Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Laredo

*José Luis Miñambres Pardiñas.* Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Sierrallana

*Federico Talledo Pelayo.* Gerencia de Atención Primaria Santander-Laredo

*Ana Tejerina Puente.* Gerencia de Atención Primaria Torrelavega-Reinosa

Finalización del documento: Noviembre 2010

NOTA: *Este Programa modifica la sistemática de detección de las anomalías cromosómicas establecida en el "Protocolo de Atención al Embarazo y Puerperio" 2007 (Apartado: Solicitud de Diagnóstico Prenatal Genético pag 21-22).*

# Índice

|  |    |
|--|----|
| <b>1</b>   Justificación                                     | 5  |
| <b>2</b>   Análisis de situación                             | 11 |
| <b>3</b>   Objetivos   | 21 |
| <b>4</b>   Población diana                                   | 25 |
| <b>5</b>   Técnica de cribado                                | 29 |
| <b>6</b>   Cálculo del riesgo                                | 35 |
| <b>7</b>   Desarrollo del Programa en cada nivel asistencial | 39 |
| <b>8</b>   Algoritmo general de actuación                    | 47 |
| <b>9</b>   Seguimiento y evaluación                          | 51 |
| <b>10</b>   Referencias bibliográficas                       | 57 |



# 1 | Justificación





## Justificación

---

Los defectos congénitos, entre los que se incluyen las anomalías cromosómicas, constituyen un problema sanitario de salud pública en los países desarrollados, dada la mortalidad y morbilidad que conllevan.

A pesar de los grandes avances producidos en este campo, en la actualidad sigue siendo muy elevado el porcentaje de defectos congénitos en los que se desconoce la causa que lo originó, por lo que el diagnóstico prenatal es, en algunos casos, la única medida preventiva para ofrecer información y alternativas a las gestantes y sus parejas.

El Síndrome de Down (SD) o Trisomía 21 ha sido y es el objetivo prioritario, aunque no el único, en el diagnóstico de anomalías cromosómicas fetales por distintas razones: representa el trastorno cromosómico más frecuente, es el síndrome malformativo más común y la causa más frecuente de discapacidad psíquica congénita. El SD suele ir acompañado de un grado variable de retraso mental y se asocia a una combinación de malformaciones que afectan a diferentes órganos y aparatos, siendo la patología más frecuente la cardiopatía congénita que se presenta en el 40-50% de los afectados y que aumenta claramente el riesgo de mortalidad precoz. La esperanza de vida es menor que la de la población general, si bien es variable, dependiendo del tipo y gravedad de las malformaciones acompañantes.

La estimación de la prevalencia del SD no es fácil, ya que para su cálculo es necesario conocer no sólo el número de nacidos vivos, abortos inducidos y mortinatos, sino también los abortos espontáneos (alrededor del 30% de los embriones con Trisomía 21 abortan espontáneamente) sobre los cuales es difícil obtener información fiable. Según el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas, en el periodo 1980-1985, es decir, antes de la legalización de la Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE), la frecuencia basal de SD en nuestro país era de 14,44 por cada 10.000 recién nacidos. El Instituto de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III estima una prevalencia entre 1/400 a 1/2.000 recién nacidos. El informe anual de 2002 del *International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems* considera una frecuencia de 0,8 por 1.000 en España.

El diagnóstico prenatal de las cromosomopatías se inició a finales de la década de los años 50, cuando, tras la demostración de la posibilidad de cultivar las células presentes en el líquido amniótico y de determinar en ellas el cariotipo, se diagnosticó por primera vez un SD. En los años 70 se introdujo progresivamente la amniocentesis para el estudio citogenético fetal en las gestantes con riesgo. Desde entonces se han sumado otras técnicas como la biopsia de vellosidades coriales o la cordocentesis, que permiten la obtención de tejido fetal para su análisis genético.

Paralelamente a la introducción de la amniocentesis, la aplicación de la determinación de alfa-fetoproteína en suero materno para la detección de defectos del tubo neural durante el segundo trimestre llevó casualmente al hallazgo de que la disminución significativa de esta proteína en suero materno se asociaba a fetos con SD. Éste fue el inicio de la utilización de marcadores o indicadores bioquímicos en el cribado de aneuploidías fetales en el segundo trimestre de la gestación. Posteriormente se han descubierto otros marcadores bioquímicos de aneuploidía fetal más sensibles y de aplicación más precoz, en el primer trimestre del embarazo, como la fracción libre de gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -HCG) o la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A).

Por otro lado los avances en el estudio ecográfico durante la gestación ha permitido identificar una amplia variedad de marcadores ecográficos relacionados con la presencia de cromosopatías. A lo largo de los últimos veinte años, en múltiples estudios clínicos que han implicado a miles de mujeres gestantes, algunos de los supuestos marcadores ecográficos de cromosopatías han ido perdiendo significado clínico, debido fundamentalmente a sus altas tasas de falsos positivos. Otros, en cambio, han visto reforzado su valor predictivo, por lo que se han ido incorporando progresivamente a las diferentes estrategias de cribado de cromosopatías en general y, en particular, en la predicción de SD.

De todos ellos, el que ha mostrado los mejores resultados es la translucencia nugal (TN) descrita a principios de los años 90 por el grupo de *Snjiders* y *Nicolaides*, el cual ha sido utilizado en todas las estrategias de cribado de SD desarrolladas y evaluadas a lo largo de estos veinte últimos años. La TN ha mostrado además una alta correlación con cualquier otro tipo de cromosopatías y otros defectos congénitos de muy distinto significado, además de asociarse, en general, con un mal pronóstico obstétrico, tanto peor cuanto mayor sea la medición de la translucencia nugal. En general, partiendo del riesgo basal asociado a la edad, todas las estrategias actuales de cribado del SD (y otras cromosopatías como la trisomía 18 o Síndrome de *Edwards*), incluyen la evaluación de la translucencia nugal.

La fuerte relación entre la edad materna y el incremento del riesgo para hijos/as con SD, establecida mediante estudios epidemiológicos, condiciona que el grupo de madres con edad  $\geq 35$  años tengan globalmente 10 veces más riesgo que el grupo con menos de 35 años. El conocimiento de esta relación dio lugar a que las madres con 35 años o más constituyeran la población diana para las acciones sanitarias encaminadas al diagnóstico prenatal del SD. Esto ha hecho que hasta la actualidad el cribado de las anomalías cromosómicas en el Servicio Cántabro de Salud (SCS) se realice fundamentalmente en base a 2 parámetros: la edad materna  $\geq 35$  años y los indicadores ecográficos. Ofreciéndose la realización de técnicas invasivas (generalmente la amniocentesis) a toda gestante con edad  $\geq 35$  años o marcadores ecográficos sospechosos.

Como consecuencia de esas acciones y de la opción de la IVE, la frecuencia de SD en recién nacidos ha ido disminuyendo drásticamente en los últimos años, tanto en nuestro país como en Cantabria.

Por otro lado, los cambios sociales llevados a cabo en nuestra sociedad han contribuido a que se retrase la edad a la que la mujer tiene su primer hijo/a, así, en Cantabria en el año 2007 la edad media a la que la mujer tiene su primer hijo/a es de 31 años, igualmente el número de mujeres que superan los 35 años en el momento del parto, se ha ido incrementando de forma continua en nuestra Comunidad. La consecuencia de este incremento es el aumento de la demanda social de diagnóstico prenatal invasivo, no sólo en las edades de riesgo, sino también en las mujeres en edades cercanas a este periodo.

Pero estos procedimientos invasivos (biopsia corial, amniocentesis o cordocentesis) que proporcionan un diagnóstico de certeza, conllevan también ciertos riesgos, entre ellos el riesgo de pérdida fetal (con cariotipo normal). Esto justifica la necesidad de ajustar al máximo las indicaciones para la realización de pruebas invasivas, evitando la realización de un número importante de amniocentesis innecesarias.

Así, el refinamiento progresivo en el cálculo del riesgo, combinando varios marcadores: bioquímicos y ecográficos, ha permitido establecer con mayor precisión el riesgo de cromosomopatía fetal, en base a la cual puede ofrecerse la práctica de un procedimiento invasivo para el diagnóstico inequívoco de aneuploidía o, de otro modo, evitar la práctica innecesaria de buen número de procedimientos invasivos.

Si bien es cierto que actualmente se dispone de una amplia variedad de posibilidades de cribado, desde el test combinado del primer trimestre, hasta el cribado exclusivamente bioquímico o ecográfico del segundo trimestre, pasando por toda la gama de posibilidades de integrar marcadores bioquímicos y/o ecográficos del primer y segundo trimestres con la edad materna, actualmente la evidencia basada en varios estudios prospectivos indica que, partiendo del riesgo asociado a la edad, la prueba combinada del primer trimestre que incluya la valoración de la fracción libre de la  $\beta$ -HCG y la PAPP-A junto con la medición ecográfica de la TN entre las 10 y 13 semanas, ofrece una buena tasa de detección de SD y otras cromosomopatías (85-90%) con una tasa de falsos positivos del 5%, proporciona resultados en fases tempranas del embarazo, es de fácil aplicación clínica, por lo que presenta una buena relación coste/efectividad.

El adelantamiento de la detección de anomalías cromosómicas al primer trimestre presenta además la ventaja respecto al segundo trimestre, de la mayor precocidad en la detección, así como de los procedimientos diagnósticos y de las técnicas invasivas en el caso que sean necesarias, lo que contribuye sin duda a generar una menor ansiedad en la embarazada.

Por ello, la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales del Gobierno de Cantabria, en base a las recomendaciones de la evidencia científica actual y las propuestas y

sugerencias aportadas por los profesionales implicados en el diagnóstico prenatal del SCS, pone en marcha, al igual que ya han hecho otras muchas comunidades autónomas, un **PROGRAMA DE DETECCIÓN PRENATAL DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS** mediante el **TEST COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE**, por ser ésta la estrategia más adecuada para predecir el riesgo de padecer una anomalía cromosómica y de seleccionar aquellos embarazos con mayor riesgo, siempre que se realice con los estándares de calidad adecuados.

Este Programa se enmarca dentro de las actuaciones establecidas en el Área de Salud Reproductiva del *II Plan de Actuación: Salud de las Mujeres (2008-2011)* de la Consejería de Sanidad del Gobierno de Cantabria, y de las recomendaciones establecidas en la *Estrategia Nacional de Salud Sexual y Reproductiva* del Sistema Nacional de Salud (2010).

# 2 | Análisis de situación

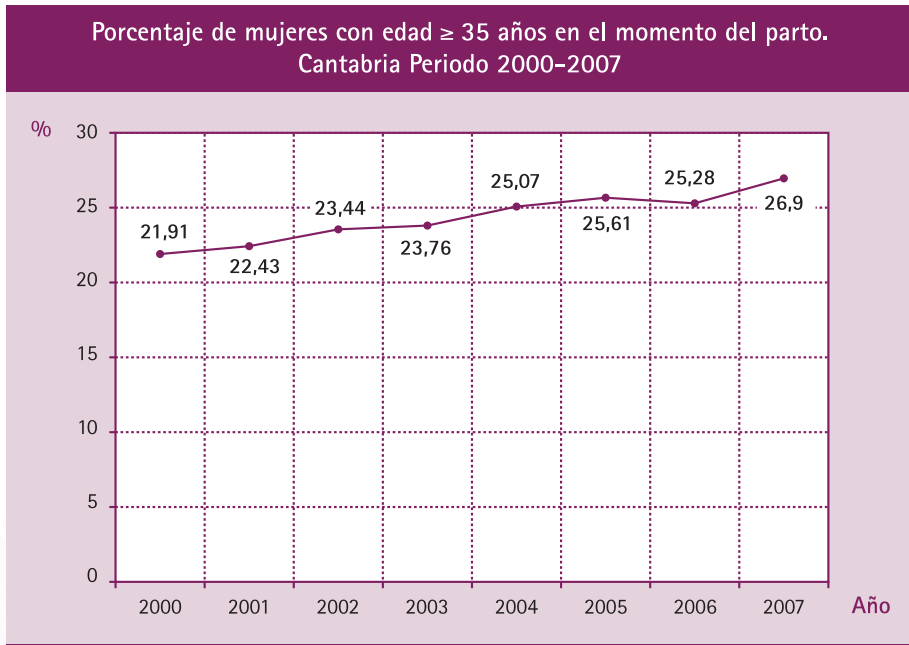


## Análisis de situación

### Incremento de la población de mujeres de edad $\geq 35$ años

En Cantabria, la edad media en que las madres tienen su primer hijo/a se ha ido retrasando, así en el año 2007 se situó en 31,36 años, ligeramente superior a la media nacional (30,83).

De igual manera, el porcentaje de gestantes con edad  $\geq 35$  años en el momento del parto ha ido aumentando en los últimos años, de tal forma que en el año 2007 representaban el 26,90%.



Fuente: INE. Movimiento Natural de la Población. Cantabria 2007

El mayor peso de este tramo de edad lo representan las mujeres entre 35 y 37 años.

| <b>Mujeres con edad <math>\geq 35</math> años en el momento del parto.<br/>Cantabria 2007</b> |              |            |
|---|--------------|------------|
| <b>Edad</b>   | <b>n</b>     | <b>%</b>   |
| 35-37 años  | 930          | 64,27      |
| 38-49 años  | 517          | 35,72      |
| <b>TOTAL</b>  | <b>1.447</b> | <b>100</b> |

Fuente: INE. Movimiento Natural de la Población. Cantabria 2007

### **Población subsidiaria de detección prenatal de cromosopatías**

Según datos del Instituto Cántabro de Estadística (ICANE), durante el año 2009, se registraron en nuestra Comunidad 5.211 partos.

| <b>Partos inscritos en Cantabria en 2009</b> |                  |               |                |              |
|--|------------------|---------------|----------------|--------------|
| <b>Mes del parto</b>                         | <b>Sencillos</b> | <b>Dobles</b> | <b>Triples</b> | <b>TOTAL</b> |
| Enero  | 427              | 11            |                | 438          |
| Febrero                                      | 358              | 11            |                | 369          |
| Marzo  | 463              | 6             |                | 469          |
| Abril  | 429              | 6             |                | 435          |
| Mayo   | 431              | 8             |                | 439          |
| Junio  | 441              | 9             |                | 450          |
| Julio  | 434              | 15            | 1              | 450          |
| Agosto                                       | 457              | 7             |                | 464          |
| Septiembre                                   | 460              | 8             |                | 468          |
| Octubre                                      | 467              | 8             |                | 475          |
| Noviembre                                    | 403              | 9             | 1              | 413          |
| Diciembre                                    | 335              | 5             | 1              | 341          |
| <b>TOTAL</b>                                 | <b>5.105</b>     | <b>103</b>    | <b>3</b>       | <b>5.211</b> |

Fuente: ICANE a partir de explotación de microdatos de partos. Datos provisionales, INE



De ellos 4.608 (88,42%), tuvieron lugar en maternidades hospitalarias del SCS.

| Nº partos en las maternidades del SCS |       |           |       |
|---------------------------------------|-------|-----------|-------|
| Año                                   | HUMV  | H .Laredo | TOTAL |
| 2008                                  | 4.173 | 581       | 4.754 |
| 2009                                  | 4.033 | 575       | 4.608 |

Fuente: HUMV y Hospital de Laredo. SCS

Tomando como referencia el número de partos atendidos en el SCS en el año 2009, el número de embarazos subsidiarios de detección prenatal de cromosomopatías en ese periodo se estima en **4.838** (nº partos + 5% abortos).

### DetECCIÓN prenatal de cromosomo patías en el SCS

Hasta el momento actual, en el SCS se indica estudio genético prenatal cuando existe alguno de los siguientes factores de riesgo:

- Edad materna igual o superior a 35 años en el momento del parto.
- Existencia de marcadores ecográficos sugestivos de cromosomopatías.
- Hijo/a previo con alteración cromosómica.
- Padre/madre con anomalía cromosómica balanceada.
- Historia familiar con enfermedad genética conocida.

En el caso de que la gestante presente alguno de los factores arriba indicados se deriva al Servicio de Citogenética del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), donde se realiza una consulta de asesoramiento genético y se valora la indicación de pruebas invasivas (habitualmente amniocentesis) para estudio de cariotipo fetal o enfermedad genética. Si la mujer, una vez informada, decide la realización de la prueba invasiva se deriva a la Unidad de Ecografía Obstétrica del HUMV, donde está centralizada la realización de estas pruebas.

Durante el año 2009 se realizaron 869 amniocentesis, cifra ligeramente inferior al año anterior, pero lógica por otra parte si tenemos en cuenta el descenso del nº de partos.

| Amniocentesis. SCS. Periodo 2007-2009 |          |          |          |
|---------------------------------------|----------|----------|----------|
| HUMV                                  | Año 2007 | Año 2008 | Año 2009 |
| Nº de Amniocentesis                   | 896      | 903      | 869      |

Fuente: Servicio de Citogenética. HUMV

En el 88,94% de los casos la indicación de la amniocentesis fue la edad materna igual o superior a 35 años en el momento del parto. De éstas, el 66,10% se encontraba entre los 35 y 37 años de edad.

| Indicación de la amniocentesis. SCS. 2009 |              |       |
|---|--------------|-------|
| Indicación                                | n<br>(n=869) | %     |
| Edad materna $\geq$ 35 años               | 729          | 83,88 |
| Indicador ecográfico                      | 79           | 9,09  |
| Edad materna + indicador ecográfico       | 44           | 5,06  |
| Otras indicaciones                        | 17           | 1,96  |

Fuente: Servicio de Citogenética. HUMV

| Amniocentesis por edad materna $\geq$ 35 años. SCS. 2009 |              |       |
|--|--------------|-------|
| Edad materna $\geq$ 35 años                              | n<br>(n=773) | %     |
| 35 - 37 años   | 511          | 66,10 |
| $\geq$ 38 años   | 262          | 33,89 |

Fuente: Servicio de Citogenética. HUMV

Asumiendo que a todas las mujeres de edad  $\geq$  35 años se les informa durante el primer trimestre del embarazo sobre la posibilidad de realizarse una amniocentesis, se estima que el porcentaje de ellas que se la realizan es de 63,20%.

| Porcentaje de mujeres que realizan amniocentesis por edad $\geq 35$ años. 2009 |        |
|--|--------|
| Nº Partos en mujeres $\geq 35$ años SCS +<br>Nº IVE en mujeres $\geq 35$ años  | 1.223  |
| Nº Amniocentesis por edad $\geq 35$ años                                       | 773    |
| % Mujeres de $\geq 35$ años que se han realizado amniocentesis                 | 63,20% |

Fuente: HUMV y Hospital de Laredo. SCS

La tasa global de detección en el año 2009 ha sido de 3,68% del total de mujeres sometidas a técnicas invasivas.

| Tasa de detección de cromosopatías. SCS. 2009 |   |             |   |             |   |             |  |             |
|---|---|-------------|---|-------------|---|-------------|--|-------------|
| Cromosopatías cribadas                        | Tasa de Detección                                   |             |   |             |   |             |  |             |
|   | <35 años<br>(Total mujeres con prueba invasiva=107) |             | 35-37 años<br>(Total mujeres con prueba invasiva=500) |             | $\geq 38$ años<br>(Total mujeres con prueba invasiva=262) |             | Todas<br>(Total mujeres con prueba invasiva=869) |             |
|   | n   | %           | n   | %           | n   | %           | n  | %           |
| Trisomía 21                                   | 5   | 0,58        | 6   | 0,69        | 1   | 0,11        | 12   | 1,38        |
| Trisomía 18                                   | -   | -           | 3   | 0,35        | 3   | 0,35        | 6  | 0,69        |
| Cromosopatías equilibradas                    | -   | -           | 2   | 0,23        | -   | -           | 2  | 0,23        |
| Cromosopatías no equilibradas                 | 5   | 0,58        | 6   | 0,69        | 1   | 0,11        | 12   | 1,38        |
| <b>Total</b>                                  | <b>10</b>   | <b>1,16</b> | <b>17</b>   | <b>1,96</b> | <b>5</b>  | <b>0,57</b> | <b>32</b>  | <b>3,68</b> |

Fuente: Servicio de Citogenética. HUMV

| Síndromes de Down detectados SCS. 2009                               | Total |
|--|-------|
| Recién nacidos en el SCS   | 4.700 |
| Síndromes de Down detectados en el periodo prenatal                  | 12    |
| Síndromes de Down detectados al nacimiento o en el periodo postnatal | 1*    |
| Total de Síndromes de Down detectados (prenatal + postnatal)         | 13    |

Fuente: Servicio de Citogenética. HUMV. Hospital de Laredo

\* Gestante con presencia de un indicador ecográfico en la semana 18 a la que se propone amniocentesis, rechazando su realización.

La tasa de pérdida postamniocentesis de fetos con cariotipo normal en el año 2009 fue de 0,8%.

| Tasa de pérdidas fetales postamniocentesis SCS. 2009      |  |     |
|---|--|-----|
| Pérdidas fetales postamniocentesis (con cariotipo normal) | Tasa pérdidas fetales (Total mujeres cribadas=869) |     |
|   | n  | %   |
|   | 7  | 0,8 |

Fuente: Servicio de Citogenética. HUMV

## IVE por anomalías cromosómicas

Durante el año 2009 se realizaron 28 IVE en el HUMV, por anomalías cromosómicas en el feto.

Por tanto, teniendo en cuenta que el número de anomalías cromosómicas detectadas en el año 2009 fue de 32 y de ellas 28 interrumpieron voluntariamente el embarazo, supone que el 87,5% de las gestantes a las que se detecta una anomalía interrumpen el embarazo.

| IVE por anomalías cromosómicas. 2009   |           |
|--|-----------|
| Cromosopatía                           | Año 2009  |
| Trisomía 21 (Síndrome de Down)         | 12        |
| Trisomía 13                            | 1         |
| Trisomía 18                            | 5* (6)    |
| Delección cromosoma 22                 | 2         |
| Síndrome de <i>Turner</i> (45, X)      | 3         |
| Síndrome de <i>Klinefelter</i> (47XXY) | 2         |
| Triploidia                             | 1         |
| Otras anomalías cromosómicas           | 2         |
| <b>TOTAL</b>                           | <b>28</b> |

Fuente: Servicio de Citogenética HUMV.

\*Trisomía del cromosoma 18 en un embarazo gemelar. Siendo normal el cariotipo del otro feto, la embarazada decide no realizar IVE

| Año 2009  | n  |
|---|----|
| Gestaciones con anomalías cromosómicas detectadas | 32 |
| IVE realizadas por anomalías cromosómicas         | 28 |

|   |       |
|---|-------|
| Porcentaje de gestantes que realizan IVE sobre total de gestaciones con anomalías cromosómicas detectadas | 87,5% |
|---|-------|

Fuente: Servicio de Citogenética HUMV.



# 3 | Objetivos





# Objetivos

---

## Objetivo General

- Ofrecer a todas las mujeres embarazadas con cobertura sanitaria a través del SCS una prueba de cribado del Síndrome de Down y otras cromosopatías, que sea eficaz y segura.
- Reducir la práctica de amniocentesis innecesarias con las correspondientes consecuencias colaterales de dicha práctica.
- Reducir la ansiedad generada en las gestantes de edad  $\geq 35$  años, a quien se le asigna un riesgo de cromosopatía que, en la actualidad, con los métodos de cribado disponibles, no se corresponde con la realidad.
- Simplificar el proceso de información, facilitando la toma de decisiones a las mujeres, basado en un índice de riesgo fácilmente entendible.

## Objetivos específicos

- Cobertura del Programa (captación/población diana):  $\geq 95\%$
- Sensibilidad de la prueba (capacidad de detectar):  $\geq 85-90\%$
- Tasa de falsos positivos:  $\leq 5\%$
- Reducir al menos en un 50% el porcentaje de amniocentesis al año de la implantación completa del Programa en todo el SCS.



# 4 | Población diana



## Población diana

---

Todas las gestantes con cobertura sanitaria por el SCS que acuden para control de embarazo y se encuentren entre la semana 9-14 de gestación.

### Situaciones especiales

#### Gestantes con factores de riesgo

Las gestantes que presenten también alguno de estos factores de riesgo:

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

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

#### Gestantes que superen las 14 semanas

A la gestante que acuda para control de embarazo y haya superado las 14 semanas, se le solicitará únicamente una ecografía lo más precoz posible, informándole de que no es posible realizar el Test Combinado (TC) por encontrarse fuera de plazo. Las decisiones se tomarán en base a los datos de esta ecografía, así como de las posibilidades de diagnóstico tras el estudio ecográfico de la semana 20 de gestación.

Si, además, la gestante tiene 38 años o más (en el momento del parto), se le ofrecerá también la posibilidad de realizar una amniocentesis a partir de la semana 15.



The background of the slide features a light gray field with a pattern of faint, grayscale chromosome images. A prominent, thick, pinkish-red ribbon-like shape curves from the top left towards the bottom center of the frame. The text is positioned in the upper right area of the slide.

# 5 | Técnica de cribado





## Técnica de cribado

El Programa establece de forma individualizada el riesgo de cada gestante de tener un feto afecto en el momento del parto por una Trisomía 21 (pudiendo también detectarse Trisomía 18 y Trisomía 13) a través de la combinación de marcadores bioquímicos y ecográficos, realizados durante el primer trimestre de gestación:

### TEST COMBINADO 1º Trimestre

DETECCIÓN BIOQUÍMICA SUERO MATERNO: BHCG y PAPP-A  
+  
DETECCIÓN ECOGRÁFICA: TRANSLUCENCIA NUCAL

La utilidad de un marcador de cromosopatías depende de la amplitud de la diferencia entre su distribución en embarazos afectados y no afectados, ya que de dicha diferencia depende su poder discriminativo. El poder discriminativo es diferente a lo largo de la gestación, por tanto, la tasa de detección dependerá de la semana de gestación en la que se realice la determinación de los marcadores. Así, se ha calculado que para una tasa de falsos positivos de un 5%, la mayor capacidad de detección (90%) de cromosopatías, usando conjuntamente los marcadores bioquímicos y ecográficos, se obtiene haciendo la determinación sanguínea en la gestante en semana 10 y la medición de TN en el feto en semana 11.

#### Capacidad de detección calculada para una tasa de falsos positivos fija del 5% en función de la semana de gestación en la que se realizan los marcadores del TC

| Semana | BHCG + PAPP-A | TN  | TN y BHCG + PAPP-A<br>(1 semana antes) |
|--------|---------------|-----|--|
| 10     | 64%           |     |  |
| 11     | 60%           | 81% | 90%                                    |
| 12     | 57%           | 76% | 87%                                    |
| 13     | 58%           | 73% | 84%                                    |

Fuente: Programa de Detección de Anomalías Cromosómicas Fetales (Fetaltest)

Por ello, se ha optado por un TC en dos etapas, ya que las fechas óptimas en cuanto al poder discriminativo de cada uno de los test son diferentes.

## 1- Marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos utilizados son:

- **Fracción libre de la Gonadotrofina Coriónica Humana (BHCG Libre).** La molécula de HCG comprende dos subunidades,  $\alpha$  y  $\beta$ , que son producidas por diferentes células de la placenta. Diferentes estudios sugirieron la utilidad de la subunidad  $\beta$  libre de la HCG en el cribado de SD. Es importante tener en cuenta su gran inestabilidad a temperatura ambiente.
- **Proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A).** Es una glucoproteína producida por el trofoblasto, aunque no es específica de éste, todavía no se conoce su función biológica y durante el embarazo los niveles maternos de PAPP-A aumentan progresivamente hasta llegar al parto.

Algunos estudios en la década de los 90 demostraron que la concentración de la BHCG libre en suero materno se encontraba elevada en la Trisomía 21 y baja en la Trisomía 18 y 13. La PAPP-A se encontraba disminuida en los tres tipos de Trisomía. Pero los valores de estos marcadores bioquímicos se van normalizando según avanza la gestación, por lo que les hace ser buenos marcadores sólo del 1º trimestre y no del 2º. Niveles bajos de ambos marcadores también se asocian con mayor riesgo de pérdida fetal.

Las concentraciones de BHCG y PAPP-A están correlacionadas con:

- Peso materno (si aumenta, disminuye la concentración).
- Hábito tabáquico (disminuye la concentración).
- Origen étnico (19% más elevadas en asiáticas y africanas).
- Diabetes.
- Parto gemelar.
- Fecundación in *Vitro*

Por lo que todos estos factores deben ser recogidos para realizar una corrección al calcular el riesgo.

### **Criterio de calidad que debe cumplir el laboratorio para realizar las determinaciones bioquímicas del Programa**

- Las muestras deben ser analizadas dentro de las 24 horas siguientes a su extracción, debido a que la PAPP-A se degrada a las 24 horas.
- El laboratorio debe de adoptar controles internos de la precisión de las determinaciones (precisión intra e interensayo) y es muy recomendable suscribir un control externo con agencias internacionales como la *United Kingdom National Quality Assessment Schemes (UK NEQAS) for Maternal Serum Screening*.
- El laboratorio debe de usar equipos y reactivos especialmente diseñados para el cribado del SD, que realicen determinaciones de cada marcador en el rango de concentración apropiado para el cribado del SD.

- El laboratorio debe de calcular y actualizar periódicamente las medianas propias del centro para cada marcador, para cada semana de gestación en los intervalos semanales habituales para cada tipo de cribado, para cada técnica y para la población que habitualmente atiende.

## 2- Marcador ecográfico

La ecografía tiene dos usos en el cribado del SD: establecer la edad gestacional, haciendo más precisos los cálculos de riesgo con pruebas serológicas, y como prueba de cribado por sí misma.

### Translucencia nual

La TN es el marcador ecográfico más utilizado en el cribado del SD. La TN está definida como un acúmulo de líquido de asiento en la nuca fetal. Una pequeña cantidad en las fases finales del primer trimestre de la gestación se considera un hallazgo fisiológico.

El aumento de este acúmulo hasta valores por encima de los considerados fisiológicos para cada edad gestacional conlleva un incremento del riesgo de cromosomopatía que puede ser cuantificable. El índice de riesgo por encima de un nivel previo establecido (el que en condiciones basales normales correspondería a una mujer de alrededor de 35 años) se considera que justifica el ofrecimiento a la gestante de la práctica de una técnica invasiva de diagnóstico prenatal (en nuestro entorno una amniocentesis).

Respecto a la utilización de la TN en el cribado prenatal del SD y otros defectos congénitos se debe de hacer dos consideraciones importantes:

1. La medición de la TN debe de hacerse de forma muy rigurosa, por personal cualificado y adiestrado tanto en ecografía obstétrica como en el manejo de la información prenatal.

La medición ha de realizarse siguiendo estrictamente las recomendaciones publicadas y establecidas por la *Fetal Medicine Foundation*. La medición es tan sensible (se precisan ecógrafos dotados tecnológicamente de recursos para medir una décima de milímetro) que la falta de rigor en las condiciones de medición repercutirá inevitablemente en unas tasas de falsos positivos (o de falsos negativos) inaceptables.

2. Si bien la medición puede realizarse satisfactoriamente en fetos cuya longitud cráneo caudal (CRL) oscile entre los 45 y los 84 mm (lo que viene a corresponder con gestaciones entre la 11 y la 13<sup>+6</sup> semana de gestación), la mayor sensibilidad se ha encontrado en las edades más precoces del rango. Pero, por otro lado, el diferir la exploración hasta una edad alrededor de la 12<sup>+5</sup> semana, a costa de

perder algo de sensibilidad, permitirá una evaluación morfológica fetal que posibilitará identificar las malformaciones fetales de mayor expresividad morfológica (habitualmente las más graves) y reducir al mínimo la necesidad de repetir la exploración en gestantes con ciclos largos. Por este motivo, éste se considera el momento idóneo para la medición de la TN.

Tenidas en cuenta estas dos consideraciones, es fundamental para conseguir el óptimo rendimiento de la TN una formación específica de los y las ecografistas, la estandarización de las técnicas ecográficas que permita conseguir uniformidad de resultados entre diferentes ecografistas, el uso adecuado de los equipos ecográficos y la calidad de los mismos y una evaluación continua de la calidad de las mediciones.

### **Criterios de calidad ecográfica necesarios para poder realizar el Programa de Cribado**

- Debe delimitarse o definirse el número de ecografistas que realicen el estudio del primer trimestre (TN) y que, en cualquier caso, se garantice que siempre haya personal cualificado para realizarlo.
- Los/as ecografistas que participen en el Programa deberán poseer una capacitación adecuada para el Programa de cribado establecida en el mismo.
- Igualmente, a posteriori y merced a la información registrada en el Programa, se podrá llevar a cabo un control de calidad de la TN observando la variabilidad interprofesionales e intercentros de las mediciones realizadas, posibilitando la detección y corrección de las desviaciones que se detecten.

# 6 | Cálculo del riesgo



## Cálculo del riesgo

---


Para calcular el riesgo, en términos de probabilidad en el momento del parto, de que el feto esté afectado por las alteraciones cromosómicas citadas, se utiliza un programa informático, previamente contrastado y validado, en el que se introducen los resultados de los marcadores bioquímicos y ecográficos de la gestante comparándolos con las medianas de su edad gestacional, lo que se expresa como múltiplos de la mediana (MoM). Se introducen también en el programa informático aquellas variables como edad, peso, raza, consumo de tabaco, diabetes, embarazo gemelar o por fecundación in vitro, que puedan influir en el cálculo del riesgo.

Utilizaremos como punto de corte un riesgo de  $1/270$  expresado en el momento del cribado. Aquella gestante que presente un valor por debajo del punto de corte establecido ( $1/270$ ), indica que tiene un riesgo bajo de cromosomopatía fetal, por lo que continuará el control habitual del embarazo.

La gestante que tenga un valor por encima del punto de corte establecido ( $1/270$ ), indica un riesgo alto de cromosomopatía fetal, por lo que se le ofrecerá la posibilidad de confirmar el diagnóstico mediante la realización de una prueba invasiva (habitualmente la amniocentesis) por encima de la semana 14 de gestación.







# 7 | Desarrollo del Programa en cada nivel asistencial



# Desarrollo del Programa en cada nivel asistencial

---

## Organización general

Todas las actividades del Programa están integradas en el control habitual de la gestación y en ningún caso suponen visitas adicionales, salvo que se detecte alguna de las patologías cribadas.

Se trata un Programa multicéntrico, con acceso on-line a la aplicación informática del cálculo del riesgo (PriscaNet) desde todos los hospitales y servicios.

### FASE DE CRIBADO

#### Atención Primaria

- **Captación, oferta de la prueba de cribado e información**

A toda gestante que acuda para control de embarazo se le incluirá en el Programa de cribado, siempre que no haya superado la 13<sup>+6</sup> semana de gestación, independientemente de dónde vaya a continuar el seguimiento del mismo.

Las mujeres gestantes a las que se ofrezca la realización del cribado precisan de una información adecuada, objetiva y no directiva, tanto antes del cribado como a lo largo de todo el proceso, y adecuada a su nivel de formación, para que su participación en el Programa se realice en base a una decisión informada. Para ello, se informará verbalmente a la mujer, además de entregarle también información en soporte escrito ("Guía para la embarazada"), haciendo constar de forma explícita en la historia clínica que se ha llevado a cabo el proceso informativo sobre el cribado. Ante la duda por parte de la mujer a participar en el Programa, se optará por demorar la solicitud de la analítica hasta que tenga clara su aceptación o rechazo a realizar el cribado, siempre que no se sobrepasen las fechas adecuadas para la realización de dicha prueba.

• **Petición y extracción de analítica (prueba de cribado)**

La determinación de BHCG Libre y PAPP-A se solicitará junto con la analítica correspondiente a la primera visita prenatal (Perfil Tocología I). Esta analítica se debe extraer entre la semana 9 y 11, preferentemente sobre la **semana 10 de gestación**.

La petición de BHCG Libre y PAPP-A se solicitará, independientemente del Área de Salud a la que pertenezca la gestante, al **Servicio de Análisis Clínicos del HUMV**, Servicio que centralizará todas las determinaciones del Programa.

Su solicitud se realizará por vía informática y excepcionalmente podrá efectuarse a través de volante en papel. En ella deben de costar los siguientes datos:

**De la gestante:**

- Nombre y apellidos.
- CIP.
- Teléfono de contacto.
- Fecha última menstruación (semanas de gestación).
- Edad: en el caso particular de que exista donación de óvulos, se debe de considerar la edad de la donante en el momento de dicha donación.
- Peso.
- Fumadora:    No    Sí
- Diabética:    No    Sí
- Grupo étnico:  Caucásica    Africana    Asiática
- Embarazo por Fecundación in *Vitro*:    No    Si

**Del centro:**

- Medico/a solicitante.
- Centro de Salud.
- Fecha de la extracción.

La muestra de sangre debe ser extraída en tubo con tapón teja y refrigerada hasta que sea enviada por el transporte habitual, el mismo día de la extracción, junto con el formulario al Servicio de Análisis Clínicos del HUMV.

### • Citación para la ecografía 1º Trimestre

Desde Atención Primaria se solicitará cita para la realización de la ecografía del 1º trimestre entre la semana 11-13<sup>+6</sup>, al hospital de referencia acreditado para la realización del Programa.

### Servicio de Análisis Clínicos del HUMV

En este laboratorio se da de alta a la gestante en el Programa y se introducirán los datos de la Hoja de Solicitud (edad, peso, etc), en los casos en los que la solicitud se haya realizado mediante volante en papel.

Realizará la determinación bioquímica de BHCG Libre y PAPP-A y validará sus resultados, introduciendo los mismos en la aplicación informática del Programa para que puedan estar accesibles para el ecografista del hospital que va a realizar la medición de la TN correspondiente.

Estos datos pueden ser consultados en todo momento (pero no modificados) desde los terminales informáticos de los hospitales de referencia.

### Unidades de Ecografía Obstétrica de Atención Especializada (HUMV, Hospital Sierrallana y Hospital de Laredo)

#### Translucencia nucal e informe de riesgo

Para la medición de la TN se requiere los siguientes requisitos:

- Disponer de ecógrafo de alta calidad, provisto de la función "video-loop" y con *calipers* que permita una exactitud de medición de 0,1 mm. (fmf).
- Ser realizada por ecografistas que hayan cumplido los criterios de calidad establecidos por el Programa.
- Disponer de al menos de 15 minutos por consulta.

El o la ecografista procederá a:

- Informar a la mujer sobre el proceso del Programa de Cribado, sus fases e implicaciones, que será complementaria a la llevada a cabo con anterioridad en Atención Primaria.
- Identificarse en el programa informático como el o la ecografista que realiza la exploración ecográfica.
- Completar los datos clínicos necesarios para el cálculo de riesgo de cromosomopatías que no estén ya incluidos en la aplicación informática.

- Medición CRL con objeto de datar ecográficamente la edad gestacional del feto. A *priori* se pueden dar dos situaciones:
  - La datación ecográfica establece que no se encuentra entre la 11-13<sup>+6</sup> semana de embarazo:
    - Si ello implica que la extracción se ha realizado con anterioridad a las fechas precisas para garantizar un resultado correcto de la analítica, se envía a la mujer para nueva extracción y nueva cita en la Unidad de Ecografía para TN entre la 11-13<sup>+6</sup> semana de embarazo.
    - Si su embarazo está más avanzado se imposibilita la realización del cribado del primer trimestre y se informará de ello a la mujer.
  - La datación ecográfica realizada confirma que se encuentra entre la 11-13<sup>+6</sup> semana de embarazo: se sigue con el proceso de cribado.
- Medición de la TN, utilizando los criterios de la *Fetal Medicine Foundation*, e introducción de su valor en la aplicación informática. Se introducirá un valor único de TN, el valor más alto.
- Emisión del informe de cálculo de riesgo por el programa informático.

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

- **Informe con resultado de riesgo bajo:** El resultado está por debajo del punto de corte establecido (1/270) y se informa a la mujer, concluyendo la fase de cribado.
- **Informe con resultado de riesgo alto:** El resultado está por encima del punto de corte establecido (1/270), en este caso, se procederá a:
  - Informar a la gestante del significado del resultado del cribado.
  - Ofrecer la posibilidad de realizar una prueba diagnóstica de certeza, habitualmente amniocentesis.
  - Derivar a la gestante al Servicio de Citogenética del HUMV para completar la información y, en su caso, programar la realización de la amniocentesis.

## FASE DE DIAGNÓSTICO

### Unidad de Ecografía del Servicio de Ginecología y Obstetricia del HUMV

La Unidad de Ecografía Obstétrica del HUMV centraliza, dentro del SCS, la realización de las técnicas invasivas de confirmación diagnóstica de todas las gestantes con prueba de cribado positiva (valor por encima del punto de corte establecido: 1/270).

### Servicio de Citogenética del HUMV

La Unidad de Citogenética del HUMV es la encargada, de forma centralizada, de la realización del cariotipo fetal para la confirmación diagnóstica y de la introducción de su resultado en el programa informático.

Una vez obtenido el cariotipo fetal, desde esta Unidad se informará a la mujer:

- **Si el resultado del cariotipo fetal es normal**, se continuará con el circuito establecido de control del embarazo.
- **Si el resultado del cariotipo fetal es anómalo**, se informará del significado de dicho resultado y de las opciones clínicas posibles.

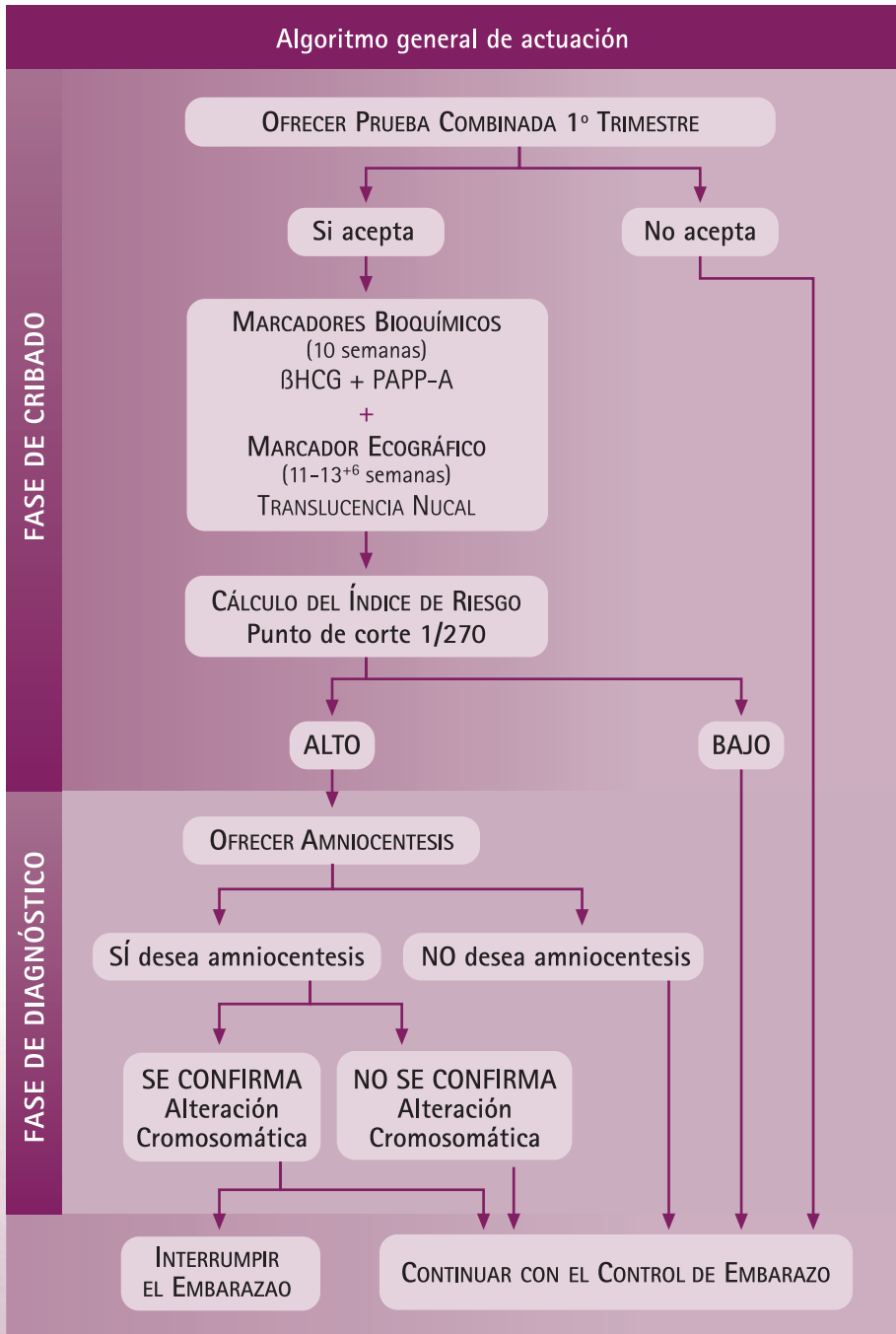




# 8 | Algoritmo general de actuación



# Algoritmo general de actuación





# 9 | Seguimiento y evaluación



# Seguimiento y evaluación

---

## Responsables del registro/gestión de datos

- Fase de cribado:
  - Servicio de Análisis Clínicos del HUMV.
  - Servicios de Obstetricia y Ginecología del HUMV, Hospital Sierrallana y Hospital de Laredo.
- Fase de diagnóstico:
  - Unidad de Ecografía del Servicio de Obstetricia y Ginecología del HUMV.
  - Servicio de Citogenética del HUMV.

## Responsables de la evaluación

Cada uno de los centros de gestión de datos es responsable de la evaluación de los resultados correspondientes a su Unidad dentro del Programa.

La evaluación de resultados de la Comunidad es responsabilidad de la Dirección General de Salud Pública y de los servicios centrales del SCS.

## Metodología

- **Periodicidad:** Se realizará por año natural, incluyendo las gestantes que en ese año entran en el cribado y que han tenido tiempo de finalizar su embarazo (transcurridos 9 meses desde la última entrada).
- **Ámbito poblacional:** Se podrá realizar por Área Sanitaria o de toda la Comunidad.
- **Indicadores:**

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRENATAL DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

| Indicadores de proceso   |          |   |                                     |
|--|----------|---|-------------------------------------|
| Indicador  | Estándar | Cálculo indicador   | Fuente de datos                     |
| % Gestantes captadas para control de embarazo antes de la 11 semana                        | ≥ 90%    | Total gestantes captadas antes de la 11 semana / Total gestantes captadas para control de embarazo x 100                      | OMI-AP                              |
| % Gestantes captadas para control de embarazo antes de la 11 semana informadas del cribado | 100%     | Total gestantes informadas del cribado / Total gestantes captadas para control de embarazo antes de la 11 semana x 100        | OMI-AP                              |
| % Gestantes que aceptan realizarse el cribado  | ≥ 90%    | Total gestantes que aceptan cribado / Total gestantes informadas del cribado antes de la 11 semana x 100                      | OMI-AP                              |
| % Gestantes que realizan el test bioquímico en la semana 10 de gestación                   | ≥ 90%    | Total de gestantes con extracción de sangre en la semana 10 / Total mujeres que se dan de alta en el cribado bioquímico x 100 | Aplicación informática del Programa |
| % Gestantes que realizan el test ecográfico en la semana 12 de gestación                   | ≥ 90%    | Total de gestantes con determinación de TN en la semana 12 / Total gestantes con TN medida x 100                              | Aplicación informática del Programa |
| % Gestantes que completan el Test Combinado (bioquímico + ecográfico)                      | ≥ 90%    | Total gestantes con Test Combinado completo / Total gestantes dadas de alta en el cribado x 100                               | Aplicación informática del Programa |

| Indicadores de resultados del Programa          |          |  |   |
|---|----------|--|---|
| Indicador                                       | Estándar | Cálculo indicador  | Fuente de datos   |
| Sensibilidad (capacidad de detectar) (T21, T18) | ≥ 85-90% | nº trisomías detectadas a través del Test Combinado / nº total Trisomías detectadas en gestantes con Test Combinado completo x 100 | Aplicación informática del Programa<br>OMI-AP<br>HUMV y H. Laredo |
| Tasa de Falsos Positivos                        | ≤ 5%     | nº de casos de falsos positivos / nº gestantes con cribado completo x 100  | Aplicación informática del Programa                               |

| Indicadores de resultados asistenciales                                       |                 |                 |
|---|-----------------|-----------------|
| Indicador   | Estándar        | Fuente de datos |
| Reducción de nº amniocentesis al año de la implantación completa del Programa | Reducción ≥ 50% | HUMV            |



The background features a large, flowing pink ribbon that curves from the top left towards the bottom center. The rest of the background is a light, pale pink color with a subtle, repeating pattern of faint, stylized text or symbols in a slightly darker shade of pink.

# 10 | Referencias bibliográficas



## Referencias bibliográficas

---

- ACOG: Issues Position on First-Trimester Screening Methods. [www.acog.org](http://www.acog.org)
- ACOG: Practice bulletin clinical manat guidelines for obstetrician–gynecologists. Number 77, January 2007
- AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS: Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories. *2006 Edition*
- Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Laboda LA: "sonographic diagnosis of Down síndrome in the second trimestre" *Am J Obstet Gynecol* 1995;153(1):49–52
- Consejería de Salud Junta de Andalucía. Servicio Andaluz de Salud: Programa Andaluz para el cribado de anomalías congénitas. 2009
- Consejería de Sanidad y Servicios Sanitarios Gobierno del Principado de Asturias: Programa de Detección de Anomalías Cromosómicas Fetales. Parte I. Procesos asistenciales. Actualización 2009
- European surveillance of congenital anomalies (EUROCAT). Special report: Prenatal screening policies in Europe. University of Ulster 2005 Disponible en: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk>
- Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21. Recommandation en santé publique. Juin 2007. Service Evaluation économique et Santé Publique. Haute Autorité de Santé. <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/>
- Fortuny A, Gomez ML, Ortega MD, Montalvo J, Valero J, Troyano J, Merce L, Martínez O. y Lozano C: Propuesta de screening combinado de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación para todo el territorio nacional. Recomendaciones para la Organización de un Servicio de Ginecología y Obstetricia. Documentos SEGO. 2005
- Guia Nice: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). Antenatal care: routine care for healthy pregnant woman. Clinical guideline, March 2008
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA et al: "First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome" *N Engl J Med* 2005;353(19):2001–2011
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad: Documento marco sobre cribado poblacional. Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública del Sistema Nacional de Salud. 2010
- Ministerio de Sanidad y Consumo: Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Descripción del estado de situación del cribado prenatal de las cromosomopatías

- fetales más frecuentes -principalmente Síndrome de Down- en el Estado español y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual. AATRM Num. 2006/03
- Montalvo J y Díaz Recaséns J: Propuesta de cribado de cromosomopatías de la SESEGO. Documentos de Consenso SEGO. 2009
  - National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Health and Clinical Excellence: "Antenatal care routine care for the healthy pregnant woman". Clinical Guideline March 2008
  - Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K: "Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy" BMJ 1992;304(6831): 867-869
  - Nicolaides Kypros H, Falcón O: La ecografía de la 11-13+6 semana. Londres (Reino Unido). Fetal Medicine Foundation; 2004
  - Osakidetza. Gobierno Vasco: Programa de cribado prenatal de Síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas. Información para los profesionales, marzo 2009.
  - Osteba (Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Gobierno Vasco): Cribado Prenatal del Síndrome de Down. Informe de evaluación D-07-04. Diciembre 2006
  - Servei Català de la Salut. Instrucció 07/2008. Programa de diagnostic prenatal d'anomalies congénites fetals a Catalunya
  - Szabo J, Collen J: "Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimestre" Lancet 1990;336(8723):1133
  - Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM: "First and second trimester antenatal screening for down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound screening study (SURUSS)" Health Technology Assessment 2003;7







