



www.acclc.cat/ca/publicacions/revista-in-vitro-veritas:

In vitro veritas



Actes - resums

Informe del X Simpòsium Europeu sobre el laboratori clínic i la indústria del diagnòstic *in vitro*: “El laboratori clínic en el seguiment de la gestació”

Ariadna Padró Miquel¹, Josefina Mora Brugues², Rosa M^a López Martínez³, Elena Casals Font⁴, Alba Alumà Trullàs⁵, Maria Rosa Navarro Badal⁶, Beatriz Candás Estébanez¹, Roser Ferrer Costa³

1. Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge
2. Laboratoris Sant Pau, Diagnòstic Biològic, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
3. Laboratori Clínic, Hospital Universitari Vall d'Hebron
4. Centre de Diagnòstic Biomèdic, Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic
5. Laboratori Clínic de la Metropolitana Nord, Hospital Germans Trias i Pujol
6. Laboratori Clínic, Atenció Primària de l'Hospitalet de Llobregat

2019 © Publicat per l'Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic

Introducció

Els dies 4 i 5 d'abril del 2019, es va celebrar a la sala Prat de la Riba, ubicada a la seu de l'Institut d'Estudis Catalans a Barcelona, el X Simpòsium Europeu sobre el laboratori clínic i la indústria del diagnòstic *in vitro*, dedicat enguany al paper del laboratori en el seguiment de la gestació. Va estar organitzat conjuntament per l'Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic (ACCLC) i la Societat Catalana de Biologia (SCB), i va estar acreditat pel Consell Català de les Professions Sanitàries amb 0,9 crèdits de formació continuada. Va comptar amb els auspicis de la Federació Internacional de Química Clínica i Ciències de Laboratori Clínic (IFCC) i la Federació Europea de Química Clínica i Ciències de Laboratori Clínic (EFLM).

La presidència del simpòsium va anar a càrrec de la Dra. Roser Ferrer Costa (Laboratori Clínic de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron) i el comitè organitzador va estar format per les Dres. Ariadna Padró Miquel (Laboratori Clínic de l'Hospital Universitari de Bellvitge), Josefina Mora Brugues (Laboratoris Sant Pau, Diagnòstic Biològic, Hospital

de la Santa Creu i Sant Pau), Rosa M^a López Martínez (Laboratori Clínic, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron), Elena Casals Font (Centre de Diagnòstic Biomèdic, Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic), Alba Alumà Trullàs (Laboratori Clínic de la Metropolitana Nord, Hospital Germans Trias i Pujol) i Maria Rosa Navarro Badal (Laboratori Clínic, Atenció Primària de l'Hospitalet de Llobregat).

L'organització va rebre la col·laboració dels membres corporatius de l'ACCLC: Abbott Diagnostics, S.A., Beckman-Coulter, S.L., Menarini Diagnostics, S.A., Roche Diagnostics, S.L., Sarstedt, S.L., Siemens Healthcare Diagnostics, S.L. i Werfen, S.A.U., i el suport puntual de Reference Laboratory, Stago, S.L.U., Bio-Rad Laboratories, S.A., ThermoFisher Scientific, S.L., Perkin Elmer S.L. i DiaSorin Iberia, S.A.

Aquesta edició es va plantejar com una oportunitat per discutir sobre el paper del laboratori clínic en el seguiment de les dones gestants. Tot i que l'embaràs és un estat fisiològic i natural en la vida reproductiva de la dona, hi ha una sèrie de malalties que poden alterar el curs normal de la gestació i que

comporten una sèrie de riscos tant per a la dona gestant com per al fetus. Aquestes malalties cal que siguin detectades durant la gestació a fi de garantir l'absència de complicacions o de minimitzar-les. El terme *gestació d'alt risc* ha anat canviant de manera dinàmica d'acord amb els nous coneixements fisiopatològics. La contribució del laboratori clínic —mitjançant la implementació de nous marcadors biològics o l'aplicació de procediments de genètica molecular— en el diagnòstic ha representat una millora important en el seguiment i el maneig de la dona embarassada. El laboratori clínic també ha contribuït de manera significativa a l'actualització de protocols analítics en el seguiment de la gestació, per tal d'estandarditzar la pràctica clínica i d'adaptar les actuacions a les guies i recomanacions internacionals.

En el present simpòsium es van tractar tots aquests aspectes, posant especial èmfasi en els nous marcadors per al diagnòstic i la prevenció de la morbimortalitat materna per la preeclàmpsia, així com també en el cribratge d'anomalies congènites de primer i segon trimestre i en el revulsiu que ha suposat la nova incorporació del estudi del DNA fetal lliure en la sang materna. També es va discutir sobre l'impacte dels nous procediments de genètica molecular i l'assessorament genètic en el diagnòstic prenatal i, per últim, sobre les malalties infeccioses de transmissió vertical, posant especial èmfasi en les de nova incorporació i en l'actualització dels protocols.

Van participar 125 assistents i 18 experts. El format del simposi va seguir l'estructura d'anys anteriors: després de la conferència inaugural, el contingut científic es va estructurar en quatre sessions de debat obert tant als experts com als assistents, de dues hores de durada cadascuna. El moderador de cada debat va introduir diverses temàtiques a través de preguntes obertes, formulades amb l'objectiu de fomentar el diàleg i arribar a conclusions col·lectives, que van ser enumerades per les organitzadores a la clausura del simposi. La mitjana del grau de satisfacció dels assistents va ser de 3,8 en una escala de 1 a 4, on 1 correspon a *gens* i 4 correspon a la màxima puntuació *molt*, tal com es desprèn de l'enquesta de valoració de l'activitat, que aquest any s'ha fet en suport en línia.

Conferència inaugural

Després que la Presidenta del X Simpòsium donés les paraules de benvinguda, el Dr. Eduard Gratacós, Director de l'Institut Clínic de Ginecologia i Obstetrícia i de BCNatal, i cap de Medicina Maternofetal de l'Hospital Clínic de Barcelona, va iniciar el contingut científic del simposi amb una lliçó magistral sobre els avenços recents i els reptes de la medicina maternofetal. Pel que fa al **diagnòstic prenatal**, la introducció de l'estudi no invasiu de DNA en sang materna ha canviat completament l'escenari del cribratge d'aneuploidies, però l'elevat cost encara és el seu principal fre, i no ha substituït la realització de l'ecografia de primer trimestre. Es va posar sobre la taula que és qüestionable que cada vegada es facin menys amniocentesis. La introducció de les matrius

(*arrays* en anglès) d'hibridació comparada (CGH, acrònim de l'anglès *comparative genetic hybridization*) ha suposat un augment de la capacitat de diagnòstic entre un 5 i un 10 % respecte al cariotip citogenètic, fet que ha portat a la situació actual on aproximadament el 70 % d'estudis prenals de fetus amb sospita d'anomalies cromosòmiques ja es fan mitjançant matrius (*arrays* en anglès) i el 30 % restant mitjançant el cariotip clàssic, el qual encara està tan representat sobretot per un motiu econòmic. L'increment vertiginós dels avenços en el diagnòstic genètic prenatal que s'ha viscut sobretot a la darrera dècada no ens hauria de deixar perdre de vista que “la capacitat de diagnòstic infinita porta a una angoixa també infinita als pares gestants”, fet que ens ha de portar a reflexionar sobre quines troballes val realment la pena informar els pacients.

Pel que fa a la **predicció i prevenció** en medicina maternofetal, únicament el 15 % de les mares que acaben desenvolupant una malaltia presentaven un risc previ, fet que dificulta molt la prevenció. Un dels grans reptes és reduir la variabilitat en el tractament i en les decisions mèdiques i assegurar que la pacient rebi exactament el mateix protocol en tot el territori, independentment de l'hospital o centre de salut que l'atengui. Amb aquest objectiu d'uniformitzar criteris, per exemple, es va insistir en la necessitat que tots els centres disposin de marcadors de preeclàmpsia precoç, perquè actualment ja no és acceptable que no es faci aquest cribratge. L'Hospital Clínic ha desenvolupat eines informàtiques per calcular el risc que són àmpliament utilitzades a tot el món.

Pel que fa a la **teràpia fetal**, el Dr. Gratacós va explicar que ja no hi ha operacions obertes, sinó que s'empren robots d'elevada precisió que s'estan perfeccionant cada vegada més per tenir compte, per exemple, els moviments en la respiració de la mare.

La **programació fetal** també va ser un dels temes tractats a la conferència inaugural. El nivell d'intel·ligència que assolim com a adults, per exemple, es creu que es desenvolupa afectat per tres factors igualment importants, els quals són la qualitat dels primers anys de vida, l'herència genètica i la qualitat de la vida fetal. El retard del creixement uterí i prematuritat lleu provoca retard en el desenvolupament neurològic. S'ha demostrat que la interconnectivitat cerebral en aquests casos és molt diferent. És molt important detectar-ho perquè hi ha finestres d'oportunitat en els primers 2 anys de vida on es poden revertir els canvis, o també durant la vida fetal donant neuroprotectors com omega3 a la mare.

Un altre exemple clar de programació fetal és la relació amb el risc cardiovascular a l'edat adulta. S'ha demostrat que si el pes en néixer està per sota del percentil 10, el risc cardiovascular augmenta entre 3 i 4 vegades als 50 anys. Hi ha diverses teories sobre aquest fenomen. Es produeix una programació metabòlica, per la qual les cèl·lules es programen per aprofitar millor l'energia, a causa que han passat situacions d'escassetat energètica durant el desenvolupament intrauterí. En tot cas, la programació fetal genera un risc que si, es coneix, es pot intentar corregir.

Primer debat. Preeclàmpsia: paper del laboratori en el diagnòstic i prevenció

El primer debat va titular-se "Preeclàmpsia: paper del laboratori en el diagnòstic i prevenció" i va ser moderat per la Dra. Josefina Mora (Laboratori Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau). Van participar com a experts la Dra. Elisa Llurba (Servei de Ginecologia i Obstetrícia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), la Dra. Rosa M^a López (Laboratori Clínic, Hospital de la Vall d'Hebron), el Dr. Josep Sabrià (SBP Software), el Dr. Francesc Figueras (Servei de Ginecologia i Obstetrícia, Hospital Clínic) i la Dra. Belén Santacruz (Servei de Ginecologia i Obstetrícia, Hospital Universitari de Torrejón, Madrid).

Per obrir el debat es va revisar el concepte de preeclàmpsia. La preeclàmpsia (d'ara endavant PE) és una síndrome que afecta entre el 3-5 % de les gestacions i és causa de greus complicacions per a la mare i per al fetus. De fet és la segona causa de mortalitat materna al nostre país, per darrere de la sèpsia. Es considera PE precoç la que apareix abans de la setmana 34; té un risc individual molt alt i és poc freqüent perquè afecta aproximadament un 0,4 % de les gestacions. La PE tardana té lloc a la setmana 34 o posterior, és menys greu però afecta el 2,5-3 % de les dones embarassades i, en alguns països amb elevada prevalença de malaltia cardiovascular, pot arribar a ser del 10 %.

El diagnòstic clínic de la PE històricament s'ha basat en la determinació de signes i símptomes no específics, com la hipertensió i l'excreció de proteïna per l'orina ("proteinúria") a partir de les 20 setmanes de gestació (1, 2). Els ponents de la taula van coincidir a afirmar que no són bones eines perquè no estratifiquen el risc. De fet la proteinúria es considerava un factor de gravetat però actualment van comentar que ja no es fa servir perquè el seu mesurament és propens a imprecisions (sobretot en el procediment qualitatiu) i perquè les complicacions de la PE poden produir-se abans de l'aparició de la proteinúria. La definició actual de PE s'ha ampliat i es defineix com la presència d'hipertensió conjuntament amb signes de disfunció orgànica materna independent de la proteinúria (3), com poden ser l'afectació renal, hepàtica, la cefalea, etc.

De fet, els ponents van comentar que la PE és la cara materna de les complicacions relacionades amb la disfunció placentària, mentre que la cara fetal de la PE precoç inclou també la restricció del creixement intrauterí.

El laboratori clínic ha estat sempre clau en el diagnòstic de PE a través de la mesura de les concentracions de plaquetes, L-lactat-deshidrogenasa, aspartat-aminotransferasa, alanina-aminotransferasa, calci, urats i proteïnúria. A aquests marcadors clàssics, recentment s'hi han afegit unes noves magnituds relacionades amb la disfunció placentària. Actualment se sap que la disfunció placentària provoca un desequilibri entre els factors angiogènics en la circulació materna caracteritzat per un augment del **factor antiangiogènic sFlt-1** (forma soluble del receptor de creixement endotelial vascular), una disminució del **factor**

angiogènic PIGF (factor de creixement placentari) i un augment del quocient sFlt-1 / PIGF (4). L'augment d'aquest quocient es relaciona directament amb les manifestacions clíniques de la PE, especialment en les seves formes més precoces i greus, i pot avançar-se als primers símptomes de la PE. Estudis observacionals han demostrat que, en pacients amb sospita clínica de la malaltia, un valor de la ràtio sFlt-1 / PIGF <38, entre les 24-37 setmanes de gestació descarta PE en la següent setmana (VPN de 99 %), i un valor >85 o >110 (segons si PE precoç o tardana) és compatible amb el diagnòstic de PE; valors molt elevats > 655 o >201 (segons si PE precoç o tardana) indiquen un risc elevat de finalització imminent de la gestació a causa de les complicacions maternes o fetals i requereixen hospitalització. Els experts recomanen que el quocient es repeteixi al cap d'una setmana quan s'obtenen resultats entre 38 i 85 en una pacient amb simptomatologia compatible. Una vegada es corregeix el problema placentari, les concentracions dels marcadors angiogènics retornen als valors de referència (5).

Actualment existeixen sistemes de mesura que ofereixen la mesura d'aquests dos marcadors angiogènics de Roche Diagnostics i Thermofisher Scientific. Es va comentar que mentre que els primers marcadors són més específics i tenen més falsos negatius, els segons són més sensibles i tenen més falsos positius, però que l'àrea sota la corba d'ambdós és similar, al voltant del 90 %. Perkin Elmer disposa de la determinació de PIGF, validada a partir de la setmana 9 de gestació.

Estudis teòrics de cost efectivitat suggereixen que l'ús del quocient sFlt-1 / PIGF com a criteri de PE és cost beneficiós. A més, la seva determinació pot canviar la decisió de realitzar el mesurament d'altres magnituds, ecografies, administració de corticoides o de medicació antihipertensiva i induccions al part i pot permetre dirigir recursos a les pacients amb major risc de complicacions.

Els ponents van insistir sobre les diverses utilitats que tenen els marcadors angiogènics; en primer lloc permeten descartar o diagnosticar la PE en gestants amb clínica compatible, però també s'està valorant si es poden emprar com a predictors de PE i com a factors pronòstics. S'ha vist que com més elevat és el quocient, més imminent és la interrupció de l'embaràs, però falta definir bé el valor discriminant tenint en compte també altres criteris.

La capacitat predictiva de PE del marcador angiogènic PIGF (6, 7) ha pres especial rellevància una vegada demostrada la utilitat de la prescripció d'aspirina (150 mg/24 h nit) des de ≤ 16s en gestants d'alt risc per disminuir la incidència de PE precoç o millor dit retardar la seva aparició. És per això que s'ha plantejat fer-ne un cribratge coincidint amb el d'aneuploidies de primer trimestre, l'objectiu del qual seria la identificació precoç de les gestants amb un risc elevat de patir PE la qual cosa permetria establir un seguiment intensiu matern i fetal a més d'iniciar el tractament preventiu. Existeixen models multivariats predictius que tenen en compte factors epidemiològics, biofísics i bioquímics (índex de pulsatilitat de les artèries uterines per Doppler, tensió

arterial mitjana, proteïna A plasmàtica associada a l'embaràs —PAPPA—, i factor de creixement placentari —PIGF—) amb taxes de detecció del 90 % (PE precoç) i taxes de falsos positius del 10 %.

Segon debat. Diagnòstic prenatal d'aneuploidies congènites: cribatge de primer trimestre, cribatge de segon trimestre i DNA fetal lliure en sang materna

El segon debat va titular-se “Diagnòstic prenatal d'aneuploidies congènites: cribatge de primer trimestre, cribatge de segon trimestre i DNA fetal lliure en sang materna” i va ser moderat per la Dra. Elena Casals (Centre de Diagnòstic Biomèdic, Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic de Barcelona). Van participar com a expertes la Dra. Alba Alumà Trullàs (Laboratori Clínic Metropolitana Nord, Hospital Germans Trias i Pujol), la Dra. Mercè Armelles Sebastià (Servei de Salut Maternoinfantil, Departament de Salut), la Dra. Maria Antolín Maté (Laboratori Clínic, Hospital Universitari Vall d'Hebron) i la Dra. Carmina Comas Gabriel (Servei d'Obstetrícia, Hospital Germans Trias i Pujol).

A la taula es va valorar l'evolució històrica i els canvis efectuats en els darrers anys en aquest camp (8). Es va parlar del cribatge de primer trimestre on la taxa de detecció actual és molt alta i es va valorar el treball fet amb equips multidisciplinaris coordinats, considerant que una de les causes d'aquests bons resultats és el control de qualitat que s'està executant, la utilització de les mateixes corbes de longitud cefalo-caudal (CRL), els mateixos factors de correcció de les diferents variables i la bona organització que tenim als nostres territoris segons es desprèn de les memòries anuals emeses pel Departament de Salut Materno-Infantil de la Generalitat de Catalunya.

També es van explicar les tasques que duu a terme el Servei Català de la Salut (9) i com es controlarà el cribatge amb els nous estudis no invasius (DNA fetal lliure). Aquest estudi no invasiu ha suposat un canvi en la forma com es planteja el cribatge (10, 11) i és interessant valorar quina ha de ser la seva implementació, quines anomalies és important estudiar (trisomia 21, 13, 18) i si se n'hauran d'incloure altres en un futur. També es va comentar quines són les limitacions dels diferents procediments (gestacions amb bessons, malalties oncològiques...). Ens van explicar l'experiència que tenim a Catalunya i les incidències en aquells resultats no informatius que ens donen els procediments de mesura actuals.

Es va discutir si la introducció dels estudis no invasius comportarà a la llarga la desaparició del cribatge actual i comportarà una reorganització professional tant del laboratori com dels ginecòlegs ecografistes. Es va valorar tant els aspectes econòmics com la consegüent disminució dels estudis invasius, la qual cosa es podria traduir en l'existència de professionals menys experimentats. Els experts i el públic assistent van valorar aquest canvi i l'evolució a nivell de noves competències, habilitats i responsabilitats.

Vam marxar amb el missatge que és important consensuar “què és el que es vol saber”.

Tercer debat. Tècniques moleculars i assessorament genètic en el diagnòstic prenatal

El tercer debat va titular-se “Tècniques moleculars i assessorament genètic en el diagnòstic prenatal” i va ser moderat per la Dra. Ariadna Padró (Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge). Van participar com a experts la Dra. Neus Baena (Laboratori de Genètica de la UDIAT-CD, Corporació Sanitària Parc Taulí), el Dr. Benjamín Rodríguez (Servei de Genètica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), el Dr. Ignacio Blanco (Laboratori Clínic Metropolitana Nord, Hospital Germans Trias i Pujol) i el Dr. Alberto Plaja (Laboratori Clínic, Hospital Universitari Vall d'Hebron).

El diagnòstic genètic prenatal es duu a terme davant de la sospita que un fetus pateixi alguna alteració genètica. Aconseguir fer-lo adequadament és clau per possibilitar l'adopció de mesures adequades tant durant l'embaràs com durant el part, intentant millorar el pronòstic del nounat, o decidir sobre la finalització prematura de l'embaràs. La decisió de realitzar un diagnòstic genètic prenatal és del pacient, però aquesta decisió s'ha de prendre de manera informada tenint en compte totes les opcions i riscos existents, i valorant la implicació dels possibles resultats que s'obtinguin en el procés diagnòstic.

El debat es va iniciar comentant diversos aspectes preanalítics del diagnòstic prenatal. Les mostres per a diagnòstic genètic prenatal s'obtenen encara de manera invasiva, i s'opta per la biòpsia de còrion o per l'amniocentesi tenint en compte aspectes com l'edat gestacional, el risc de pèrdua fetal (12), els mosaïcismes confinats a placenta, etc. Tot i això, el futur proper és fer diagnòstic prenatal no invasiu. Es va ressaltar que és molt important tenir molt ben definits els circuits de les mostres abans de l'anàlisi i es va posar especial èmfasi en el fet que les comprovacions de qualitat es facin al laboratori que farà l'anàlisi genètica i no al laboratori que envia la mostra, per tal de minimitzar al màxim els errors.

Un estudi prenatal ideal hauria de ser diagnòstic, no-invasiu, informatiu, precoç, de baix cost, amb un temps de resposta molt baix i que donés sempre un resultat clínicament significatiu. Com que aquest estudi genètic ideal no existeix, el laboratori disposa de moltes alternatives diferents que combina entre elles per tal d'acostar-se a aquesta idealitat. Per a l'estudi d'anomalies cromosòmiques destaca el **cariotip** que s'ha anat substituint en gran part pels procediments basats en matrius (*arrays* en anglès) **d'hibridació genòmica comparada** (*arrays* de CGH, de l'anglès *comparative genomic hybridization*), perquè aquests darrers tenen una resolució molt superior (13). El cariotip s'ha considerat el procediment de referència (*gold standard* en anglès) clàssic per la detecció d'anomalies cromosòmiques de nombre, estructurals i translocacions, però té únicament 550 bandes, mentre que els *arrays* de CGH poden tenir més de 60000

sondes, i són capaços de detectar variants del nombre de còpies (CNV, acrònim de l'anglès *copy number variation*) patogèniques molt petites que passen totalment desapercebudes en un cariotip convencional. Típicament un gen ha de tenir dues còpies pertanyents a l'al·lel matern i l'al·lel patern, mentre que els gens ubicats als cromosomes sexuals X i Y en un home només haurien de presentar una única còpia. En una CNV el nombre de còpies d'un fragment o la totalitat d'un gen o gens és diferent de l'esperable. No totes les CNV són patogèniques, i el repte d'un genetista és saber si una CNV detectada en un fetus és la causa de la seva clínica suggestiva (14).

La correcta identificació de mosaïcismes també és molt important, ja que poden quedar confinats a la placenta. Cal fer un examen de la capacitat de detectar-los. Generalment els procediments basats en *arrays* de CGH arriben a detectar mosaïcismes al voltant del 20 % o fins i tot menys.

Pel que fa a l'informe, és molt important que s'informi únicament d'allò que consta en el consentiment informat del pacient, i per tant s'utilitzi només el procediment que permeti detectar el que s'hagi acordat, i no deixar-nos enlluernar per la tecnologia, que avança més ràpidament que el coneixement. També ha de quedar clarament recollit si el pacient desitja conèixer les troballes secundàries o no. A l'informe també han de constar les limitacions dels procediments emprats. Els ponents estan tots d'acord que és fonamental la participació en programes de control extern de la qualitat i que l'experiència de participació al programa de l'EMQN (acrònim d'*European Molecular Quality Network*) ha portat a la millora i estandardització dels informes de tots els laboratoris participants. Es comenta que tots els laboratoris haurien de tenir per objectiu el compliment de la norma ISO 15189 d'acreditació.

Pel que fa als procediments de seqüenciació massiva, cada vegada es tendeix més a fer un **exoma clínic**, i després analitzar únicament el panell de gens relacionats amb el fenotip que presenta el fetus (15). La seqüenciació massiva proporciona un gran volum d'informació i s'han desenvolupat eines d'anàlisi de dades molt complexes per a poder interpretar-la. Per a això és indispensable la figura del **bioinformàtic** per tal que dissenyi els filtres que permeten trobar les variants genètiques candidates. Queda palès en el debat que calen eines d'estandardització dels processos bioinformàtics perquè diferències en el disseny bioinformàtic podrien portar a que alguna variant patogènica passés desapercebuda.

D'acord amb les recomanacions internacionals, una variant genètica es pot classificar en 5 categories diferents en relació amb la seva significació clínica: benigna, probablement benigna, de significat incert, probablement patogènica o patogènica. Els ponents estan d'acord que en un estudi genètic prenatal només s'ha d'informar les variants genètiques classificades com a patogèniques o probablement patogèniques en funció de la penetrància i que calen acords sobre quan una penetrància es considera alta o baixa. Les variants de significat incert són variants de seqüència de les

quals ara per ara es desconeix el valor que tenen en relació amb el fenotip que presenta el fetus. S'haurien de reanalitzar periòdicament però falten recursos. Els ponents també van destacar que compartir el coneixement que es té de les variants entre els diferents professionals genetistes és molt important per aconseguir millorar cada vegada més el diagnòstic prenatal. I si hi hagués plataformes per connectar els estudis genòmics es podrien conèixer amb més detall les freqüències poblacionals de les variants genètiques. Per altra banda també es va recalcar que generalment es parla molt poc sobre la problemàtica que suposa l'emmagatzematge de les dades que s'obtenen mitjançant la seqüenciació massiva per a la qual calen servidors de molta capacitat i que aquesta és una nova necessitat que els hospitals han d'entendre.

L'última part d'aquesta taula rodona va versar sobre el consell genètic prenatal. Es va recordar que la llei obliga a donar consell genètic abans i després de realitzar un estudi genètic, per tal d'assegurar que les famílies estan degudament informades de les limitacions dels procediments, dels possibles resultats que es poden obtenir, de les conseqüències per a altres familiars, etc. L'objectiu de l'assessorament genètic és informar, adaptant-se al pacient per tal d'assegurar la comprensió del que s'està transmetent i sense perdre mai l'objectivitat, ni intervenir activament en la decisió que ha de prendre lliurement la família (16).

Es va comentar que la unitat de consell genètic és necessari que sigui pluridisciplinària i l'hauria de liderar algun professional format a través d'un màster específic, amb capacitats de comunicació i la sensibilitat adequada. Es discuteix que no només els metges poden estar capacitats per complir amb aquest perfil, però al sistema sanitari actual s'evidencia la manca de visualització d'un procés assistencial que ha de ser complet, i no només mèdic. Sorpren molt que Espanya sigui l'únic país europeu que encara no té reconeguda l'especialitat de genètica clínica. S'evidencia la necessitat de donar sortida a aquesta especialitat per poder reconèixer els professionals que s'hi dediquen, alhora que ajudaria a ordenar l'àmbit del diagnòstic genètic.

Quart debat. Malalties infeccioses de transmissió vertical

El quart i últim debat del simpòsium va titular-se "Malalties infeccioses de transmissió vertical" i va ser moderat per la Dra. Maria Rosa Navarro Badal (Laboratori Clínic, Atenció Primària de l'Hospitalet de Llobregat). Van participar com a expertes la Dra. Juliana Esperalba Esquerra (Servei de Microbiologia, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron), la Dra. Ana Goncé Mellgren (Servei de Ginecologia i Obstetrícia, Hospital Clínic), la Dra. Isabel Sanfeliu Sala (Servei de Microbiologia, Corporació Sanitària Parc Taulí) i la Dra. Eva Dopico Ponte (Laboratori Clínic, Atenció Primària de l'Hospitalet de Llobregat).

Es va triar com a fil conductor del debat la recent i última revisió del *Protocol de seguiment de l'embaràs a Catalunya* impulsat pel Departament de Salut (17) on es fa una actualització completa de totes les infeccions amb repercussió

perinatal. Aquest protocol presenta novetats en força aspectes ja que inclou tant les infeccions emergents a Europa (virus del Zika i malaltia de Chagas) com nous enfocaments per a abordar les infeccions que el laboratori ja estudiava però que calia revisar (toxoplasmosi, rubèola, hepatitis...).

El debat s'inicià recordant la definició dels conceptes de malaltia de transmissió vertical, perinatal i congènita, no exactament sinònims, i també fent una revisió dels agents causals vinculats a aquestes infeccions (18).

A continuació, es va debatre sobre les infeccions clàssicament estudiades com per exemple la sífilis, la rubèola i la infecció pel virus d'immunodeficiència humana (VIH) que continuen plenament vigents encara que amb dades d'incidència variables i diferents de les observades en el passat, motiu pel qual el seu estudi s'ha de mantenir i reforçar, si s'escau (19). Són infeccions que es poden considerar sota control pel que fa al diagnòstic pel laboratori clínic gràcies a la millora dels procediments de mesura de què es disposa, a més dels nous tractaments que s'han anat incorporant. El cas de la rubèola, presenta una característica diferencial, la de les gestants procedents de països sense vacunació universal on la prevalença d'immunització és més baixa que la convenient.

Seguint en el grup d'infeccions estudiades des de fa anys, la taula es va centrar en dues, la toxoplasmosi i la sèpsia neonatal produïda per *Estreptococcus agalactiae*. En el cas de la toxoplasmosi, el protocol català recomana clarament que no s'ha d'oferir el cribratge de la infecció a totes les gestants i, en canvi, es valoren les mesures preventives (dietètiques, higièniques...) dirigides a reduir el risc d'infecció. Aquest va ser un punt controvertit a causa de la gravetat de la toxoplasmosi congènita, a més de què altres protocols europeus, el francès per exemple, continua amb una sistemàtica de controlar a totes les gestants i, fins i tot, proposar una freqüència de seguiment mensual a les seronegatives (20). En conseqüència, la polèmica fa que els laboratoris clínics s'adaptin a les peticions dels clínics que no estan encara ben arreglades amb les noves guies.

Respecte a la infecció per *Estreptococcus agalactiae*, el seu cribratge està plenament implantat i es va fer èmfasi en els bons resultats que demostren les dades de disminució de la incidència de la sèpsia neonatal en els darrers anys (21). Precisament diversos membres de la taula van aportar dades pròpies i recents d'aquests resultats.

En un capítol posterior, es va entrar en el debat d'altres malalties de transmissió sexual diferents de la sífilis i la sida (gonorrea, les infeccions per *Clamidia trachomatis* i l'hepatitis B). La importància del cribratge rau en la identificació de les infeccions en la fase presintomàtica per tal d'evitar-ne la transmissió vertical. En totes elles els estudis de laboratori hi aporten molt però també hi ha controvèrsia sobre en quin moment de la gestació està indicat fer-ne el cribratge (primer, segon o tercer trimestre). Respecte a l'hepatitis B, hi va haver un consens clar sobre l'opció de tractament durant l'embaràs pels casos de gestants amb

resultats positius, recentment inclosa en les guies, a més de la intrapart, que continua aconsellada.

Pel que fa a les infeccions emergents a Europa, especialment les produïdes per *Tripansoma cruzi* (malaltia de Chagas) i pel virus del Zika, s'arribà a la conclusió que representen un repte pels nostres laboratoris perquè la tecnologia de què ara es disposa és millorable i a més, en el nostre territori pocs centres la tenen a l'abast. Tanmateix, el fet que s'hagi elaborat i implantat recentment una guia d'actuació per ambdues infeccions (22, 23) proporciona una ajuda pel seu control i seguiment.

I finalment, també es va parlar d'aquelles malalties que no s'estudien de manera sistemàtica (infeccions per citomegalovirus, virus de l'hepatitis C, virus de la varicel·la, *Listeria monocytogenes*, virus de l'herpes simple...). Com que algunes com la infecció per citomegalovirus (reconeguda com a la primera causa d'infecció congènita a Europa) poden tenir una repercussió fetal greu, el seu estudi potser seria convenient començar-lo a considerar pel present o futur. Pel que fa a l'hepatitis C, el fet que no hi hagi mesures preventives per evitar-ne la transmissió vertical fa que no s'aconselli el cribratge sistemàtic de les gestants. També perquè en el cas de diagnòstic de la infecció, no està indicat el tractament durant l'embaràs ni en el nadó.

I per emportar-nos a casa ens vam quedar amb la importància de la coordinació entre pediatres, ginecòlegs i laboratori i que seria bo que tots seguíssim els protocols que s'han consensuat i pactat amb els diferents grups multidisciplinaris.

D'aquesta manera, es va donar per tancat el X Simpòsium Europeu després de dos dies d'intensos debats centrats en l'actualització del seguiment de la gestació als laboratoris clínics que, tal com es desprèn de l'enquesta de satisfacció, han estat valorats molt positivament per part de tots els assistents. El proper simposi serà el 2021.

Referències

1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). NICE Clinical Guidelines, No. 107. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press; 2010.
2. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-1131.

4. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim KH, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125:911-919.
5. Zeisler H, Llorba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennström M, *et al.* Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:367-375.
6. Crispi F, Llorba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:303-9.
7. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Low J, Hunter RM, *et al.* Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicenter, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393:1807-18. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33212-4.
8. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Agència de Salut Pública de Catalunya. Protocol de cribatge prenatal d'anomalies congènites a Catalunya. Actualització del Protocol de cribatge prenatal d'anomalies congènites a Catalunya. 2018.
<http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspca t/promocio_salut/embaras_part_puerperi/protocol_cribratge_prenatal/Protocol-cribratge-prenatal-anomalies-congenites-2018.pdf> (accés 2019-10-19).
9. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Agència de Salut Pública de Catalunya. Protocol de Seguiment de l'Embaràs a Catalunya. 3a ed revisada. 2018.
<http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspca t/promocio_salut/embaras_part_puerperi/protocol_seguiment_embaras/protocol-seguiment-embaras-2018.pdf> (accés 2019-10-19).
10. Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Oròsz G, Nicolaidis KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):36-41.
11. Gratacós E, Nicolaidis K. Clinical perspective of cell-free DNA testing for fetal aneuploidies. *Fetal Diagn Ther* 2014;35(3):151-5.
12. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, *et al.* IDUOG practice guidelines: Invasive procedure for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:256-68.
13. Del Campo M, Plaja A, Casals E, Figueras F, de la Chica R, Armengol L, *et al.* Recomendaciones para el uso clínico del microarray genómico en el diagnóstico prenatal. *Prog Obstet Ginecol* 2015;58:470-3.
14. South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearlney HM, Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG standards and guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: Revision 2013. *Genet Med* 2013;15:901-9.
15. ACMG Board of Directors. Points to consider in the clinical application of genomic sequencing. *Genet Med* 2012;14:759-61.
16. Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Lewis C, Chitty L. Offering prenatal diagnostic tests: European guidelines for clinical practice. *Eur J Hum Genet* 2014;22:580-6.
17. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Agència de Salut Pública de Catalunya. Protocol de seguiment de l'embaràs a Catalunya. 3a ed revisada. 2018.
<http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspca t/promocio_salut/embaras_part_puerperi/protocol_seguiment_embaras/protocol-seguiment-embaras-2018.pdf> (accés 2019-10-19).
18. Sampedro Martínez A, Aliaga Martínez L, Mazuelas Teatino P, Rodríguez-Grang J. Diagnóstico de la infección congénita. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;39/Supl 5:15-20.
19. CEEISCAT. Informe de Vigilància Epidemiològica. Departament de Salut. 2015.
<http://observatorisalut.gencat.cat/ca/indicadors_i_publicacions/publicacions/estat_de_salut_i_estils_de_vida/temes_especifics_de_salut/les_malalties_infeccioses/infeccions_d_e_tranmissio_sexual/dades_actuais> (accés 2019-10-19)
20. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, *et al.* Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens* 2019;8:24.
<<https://www.mdpi.com/2076-0817/8/1/24>> (accés 2019-10-18).
21. Martins E, Andreu A, Correia P, Juncosa T, Bosch J, Ramirez M, Melo-Cristino J on behalf of the Microbiologist Group for the Study of Vertical Transmission Infections from the Catalan Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Group B streptococci causing neonatal infections in Barcelona are a stable clonal population: 18-year surveillance. *J Clin Microbiol* 2011;49:2911-2918.

22. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Agència de Salut Pública. Protocol d'actuació davant de casos de febre vírica de Zika en l'àmbit obstètric i pediàtric de Catalunya. 2016.

<<https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/1915>>
(accés 2019-10-19).

23. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Protocol de cribratge i diagnòstic de la malaltia de Chagas en dones embarassades llatinoamericanes i en els seus fills.. 2018.

<http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/chagas/documents/arxius/protcolcribratgeidiagnostic.pdf> (accés 2018-10-19).