

# Protocol de cribratge prenatal d'anomalies congènites a Catalunya





# Protocol de cribratge prenatal d'anomalies congènites a Catalunya

---

Alguns drets reservats

© 2018, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Agència de Salut Pública de Catalunya



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional. La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita: Secretaria de Salut Pública

2<sup>a</sup> edició

Barcelona, juny de 2018

Assessorament lingüístic: Secció de Planificació Lingüística del Departament de Salut

## **Coordinació**

Rosa Fernández Bardon. Cap del Servei de Salut Maternoinfantil. Departament de Salut

Mercè Armelles Sebastià. Tècnica de Salut Pública. Servei de Salut Maternoinfantil. Departament de Salut

Carmen Cabezas Peña. Sub-directora general de Promoció de la Salut. Secretaria de Salut Pública.  
Departament de Salut

## **Participants en els grups de treball de la segona edició**

### **Grup de Treball de Tècniques de Laboratori**

Alba Alumà Trullàs. Laboratori Clínic Metropolitana Nord

Mercè Alsius Suñer. Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta

Mercè Armelles Sebastià. Departament de Salut

Anna Bonnín Tomàs. Consorci del Laboratori Intercomarcal de l'Alt Penedès, l'Anoia i el Garraf

Sandra Calabuig Ballester. Catlab

Mireia Carulla Pont. Hospital Sant Pau i Santa Tecla

Elena Casals Font. Hospital Clínic. Barcelona

Aureli Esquerda Serrano. Hospital Universitari Arnau de Vilanova

Margarida Fusté Ventosa. Laboratori Clínic de l'Institut Català de la Salut

Isabel Llovet Lombarte. Hospital Verge de la Cinta

Erundina Martínez Verdura. Laboratori de Referència de Catalunya

Immaculada Mercadé Salavert. Hospital Clínic. Barcelona

Joana Minchinela Girona. Laboratori Clínic Metropolitana Nord

Josefina Mora Burgués. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Rosa Navarro Badal. CAP Just Oliveras

Jordi Ramis Fossas. Hospital Universitari Vall d'Hebron

Nerea Ramos González. Catlab

Modest Sabaté Piñol. Hospital Universitari Joan XXIII

Elvira Tejedor Hernández. Laboratori de Referència de Catalunya

### **Grup de Treball de Tècniques Ecogràfiques**

Sílvia Arévalo Martínez. Hospital Universitari Vall d'Hebron

Mònica Ballesteros Pérez. Hospital Joan XXIII

Antoni Borrell Vilaseca. Hospital Clínic. Barcelona

Manel Carreras Martínez. Hospital Sant Joan de Déu. Sant Boi

Teresa Gómez Castelló. ASSIR El Maresme-Mataró

Xavier González Tallada. Hospital Universitari Arnau de Vilanova

Joan Manuel Marqueta Sánchez. Hospital de Palamós

Núria Mestre Roset. Departament de Salut

Begoña Muñoz Abellana. Hospital Sant Joan de Reus

Eva López Quesada. Hospital Mútua de Terrassa  
Joan Parra Roca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Eva Pascual Pérez. Hospital Alt Penedès  
Narcís Ros Campàs. Hospital Santa Tecla  
Ricardo Rubio Salazar. Hospital del Mar  
Joan Sabrià Bach. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona  
Ramon Santistevé Prat. ASSIR Bages-Solsonès  
Anna Torrent Español. ASSIR Mollet  
Enric Trullen Pla. Hospital Verge de la Cinta  
Rosa Vila Hernández. Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta  
Aneta Zientalska Fedoncauck. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

#### **Grup de Treball de Tècniques Invasives**

Elena Carreras Moratonas. Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Maria Àngels Sánchez Duran. Hospital Universitari Vall d'Hebron

#### **Grup de Treball d'Informació, Aspectes Legals i Ètics**

Ramon Escuriet Peiró. Departament de Salut  
Gemma Falguera Puig. ASSIR Sabadell  
Carme Lacasa Plana. Servei Català de la Salut  
Encarna López Gimeno. ASSIR Esquerra  
Cristina Martínez Bueno. Centre Corporatiu de l'ICS  
Teresa Pàmpol Ros. Assessora experta

#### **Grup de Treball de Genètica**

Neus Baena Díez. Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí  
Ignacio Blanco Guillermo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol  
Antoni Borrell Vilaseca. Hospital Clínic. Barcelona  
Adela Cisneros Sala. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol  
Gemma Falguera Puig. ASSIR Sabadell  
Isabel Granada Font. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol  
Ricard López Ortega. Hospital Universitari Arnau de Vilanova  
Montserrat Milà Recasens. Corporació Sanitària Clínic  
Maria Obon Ferrer. Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta  
Sara Torrent Bosch. Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta  
Anna Soler Casas. Hospital Clínic. Barcelona  
Alberto Plaja Rustein. Hospital Universitari Vall d'Hebron

Amb el suport de la Societat Catalana de Ginecologia i Obstetrícia i l'Associació Catalana de Llevadores.

# Introducció

Aquest Protocol, adreçat principalment a professionals que participen en la detecció i el diagnòstic prenatal d'anomalies congènites, té l'objectiu de seguir millorant la detecció prenatal de les anomalies congènites més freqüents, com ara la síndrome de Down, la síndrome d'Edwards o de Patau i les anomalies estructurals fetals com ara els defectes del tub neural. El Protocol s'emmarca dins d'un context de nou patró reproductiu, que ha comportat, un augment de l'edat de les gestants (prop d'un 40% de dones gestants a Catalunya tenen més de 34 anys).

El diagnòstic d'anomalies congènites en el període prenatal, es va iniciar a nivell internacional i també a Catalunya, amb el cribratge de la síndrome de Down i dels defectes del tub neural. Actualment el cribratge s'ha ampliat a qualsevol anomalia que presenti una malformació detectable per ecografia.

El nou document que es presenta a continuació representa una millora del Protocol de cribratge prenatal d'anomalies congènites vigent.

Es tracta d'un document rigorós en què s'ha revisat l'evidència científica sobre les tècniques més adients per al cribratge prenatal i en què s'ha tingut en compte que les accions s'han d'adreçar a totes les dones embarassades que ho vulguin perquè puguin accedir en igualtat de condicions, sense que el lloc de residència, la condició social o econòmica ni la seva procedència representin cap impediment.

Aquest protocol determina les condicions de qualitat d'aquesta prestació, respecte als laboratoris de bioquímica, de citogenètica, de genètica mol·lecular i de les unitats ecogràfiques.

Els canvis principals del nou protocol són: la detecció de les anomalies cromosòmiques més prevalents mitjançant una prova no invasiva basada en l'anàlisi del DNA fetal lliure en sang materna que evita la realització d'alguns dels procediments invasius que es fan amb el Protocol actual i, per tant, disminueixen les pèrdues fetals associades.

La publicació s'emmarca dins les actuacions incloses per millorar la salut sexual i reproductiva de la població de Catalunya i amplia les recomanacions que sobre el cribratge prenatal d'anomalies congènites contingudes en el Protocol de seguiment de l'embaràs a Catalunya.





# Índex

Recomanacions clau .....	11
<b>1 Cribratge combinat del primer trimestre .....</b>	<b>13</b>
1.1 Circuit del cribratge prenatal per al primer trimestre .....	13
1.1.1 Extracció de sang a les 8-13,0 setmanes i ecografia a les 11,2-13,6 setmanes .....	13
1.1.2 Extracció de sang i ecografia simultànies a les 11,2-13,6 setmanes.....	13
1.1.3 Condicions d'obtenció i transport de les mostres per a la determinació de proteïna plasmàtica A associada a l'embaràs.....	13
1.1.4 Determinació de fracció $\beta$ lliure de gonadotrofina coriònica .....	14
<b>2 Cribratge bioquímic del segon trimestre.....</b>	<b>15</b>
2.1 Condicions d'obtenció i de transport de les mostres del segon trimestre .....	15
2.1.1 Per a la determinació de fracció $\beta$ lliure de gonadotrofina coriònica.....	15
2.1.2 Per a la determinació d'estriol no conjugat.....	15
2.1.3 Per a la determinació d'inhibina A .....	15
2.2 Control de qualitat dels laboratoris de bioquímica clínica per al cribratge prenatal del primer i segon trimestre .....	16
2.3 Programari per al cribratge d'aneuploïdies en el primer i segon trimestre.....	16
2.3.1 Bases per al càlcul del risc de les síndromes de Down i d'Edwards/Patau .....	17
2.3.2 Factors que afecten el valor atribuït al risc a priori.....	17
2.3.2.1 Risc per l'edat materna.....	17
2.3.2.2 Càlcul de l'edat gestacional a partir de biometries ecogràfiques.....	17
2.3.2.3 Risc de les síndromes de Down i d'Edwards/Patau associat a l'edat gestacional.....	18
2.3.2.4 Gestació prèvia afectada de síndrome de Down o d'Edwards/Patau .....	18
2.3.2.5 Tècniques de reproducció assistida amb donació d'ovòcits .....	18
2.4 Paràmetres poblacionals per a les gestacions afectes i no afectes de les síndromes de Down i d'Edwards/Patau.....	18
2.4.1 Gestacions no afectes d'aneuploïdia .....	19
2.4.2 Gestacions afectes .....	19
2.4.3 Coeficients de correlació.....	20
2.4.4 Gestació múltiple.....	20
2.5 Mesures correctores en els valors dels marcadors .....	20
2.5.1 Pes matern .....	21
2.5.2 Hàbit tabàquic.....	21
2.5.3 Diabetis <i>mellitus</i> insulíndependent.....	21
2.5.4 Ètnia .....	21
2.6 Conversió a MoM .....	21
2.7 Valors límit .....	22
2.7.1 Edat materna .....	22
2.7.2 Edat gestacional .....	22

2.7.3 Càlcul del risc .....	22
2.7.4 Valors dels marcadors .....	22
2.7.5 Reavaluació del risc .....	23
2.7.6 Consideracions generals .....	23
2.7.7 Arxiu històric de modificacions .....	23
2.7.8 Recollida d'informació complementària i exportació de dades.....	23
2.7.9 Edició i format dels informes.....	23
2.7.10 Normativa vigent.....	24
2.8 Registre de salut maternoinfantil, diagnòstic prenatal i neonatal.....	24
2.9 Sol·licitud de cribratge prenatal .....	24
2.9.1 Dades de la gestant.....	24
2.9.2 Dades de la gestació.....	25
2.9.3 Dades del/de la professional sanitari/ària sol·licitant .....	25
2.9.4 Dades ecogràfiques.....	25
2.10 Informe del resultat del cribratge.....	26
2.11 Bibliografia .....	27
<b>3 Cribratge d'aneuploidies mitjançant l'estudi del DNA fetal lliure .....</b>	<b>29</b>
3.1 DNA fetal lliure en plasma matern.....	29
3.2 Prova del DNA fetal lliure.....	29
3.2.1 Sensibilitat i especificitat .....	29
3.2.2 Limitacions en la detecció del DNA fetal lliure.....	29
3.3 Indicacions de la prova del DNA fetal lliure.....	30
3.4 Condicions d'obtenció i transport de la mostra de sang .....	30
3.5 Tècniques de laboratori per determinar el DNA fetal lliure.....	30
3.6 Control de qualitat dels laboratoris de genètica per a la realització de la prova del DNA fetal lliure i QF-PCR.....	31
3.7 Sol·licitud de la prova del DNA fetal lliure.....	32
3.8 Informe de resultats del DNA fetal lliure .....	32
3.9 Informació per al consentiment informat de la prova del DNA fetal lliure.....	32
3.10 Bibliografia .....	33
<b>4 Diagnòstic d'aneuploidies i altres alteracions cromosòmiques mitjançant procediments invasius .....</b>	<b>35</b>
4.1 Biòpsia coriònica.....	35
4.2 Amniocentesi .....	35
4.3 Cordocentesi .....	36
4.4 Condicions d'obtenció i transport de la mostra .....	36
4.5 Tècniques de laboratori per determinar el cariotip fetal .....	39
4.5.1 Cariotip convencional i QF-PCR.....	39
4.5.1.1 Indicacions de cariotip convencional i QF-PCR .....	40
4.5.2 Micromatrius cromosòmiques .....	40
4.5.2.1 Indicacions de micromatrius de DNA.....	41
4.6 Control de qualitat dels laboratoris de genètica.....	41
4.6.1 Per a la determinació de la QF-PCR .....	41
4.6.2 Per a la determinació de micromatrius .....	42
4.7 Sol·licitud d'estudis cromosòmics per cariotip convencional o per micromatrius .....	42
4.8 Informe de resultats del cariotip convencional .....	43
4.9 Informe de resultats de micromatrius .....	43
4.10 Bibliografia .....	43

<b>5 Tècniques ecogràfiques per al diagnòstic prenatal d'anomalies congènites</b> .....	45
5.1 Ecografia de primer trimestre i cribratge de cromosomopaties .....	45
5.1.1 Requisits per a l'ecografia del primer trimestre .....	45
5.1.2 Ecografia del primer trimestre i edat gestacional .....	45
5.1.3 Translucidesa nual (TN).....	46
5.1.4 Altres marcadors ecogràfics.....	46
5.1.5 Estudi anatòmic fetal precoç.....	47
5.1.6 Actuacions en funció de la translucidesa nual .....	47
5.1.7 Translucidesa nual en gestacions múltiples.....	47
5.2 Control de qualitat de l'ecografia del primer trimestre .....	47
5.2.1 Certificació de la Fundació de Medicina Fetal (FMF).....	48
5.2.1.1 El model de formació on-line de la FMF .....	48
5.2.1.2 Procediment d'obtenció de la certificació de la FMF .....	48
5.2.1.3 Format i validesa a Catalunya de la certificació de la FMF .....	49
5.2.1.4 Estructura organitzativa .....	49
5.2.1.5 Comissió de Control de Qualitat de l'ecografia de primer trimestre (CQE).....	50
5.2.1.6 Mètode d'avaluació .....	51
5.3 Ecografia morfològica del segon trimestre .....	52
5.3.1 Datació en el segon trimestre .....	52
5.3.2 Estudi anatòmic fetal .....	52
5.3.3 Marcadors d'anomalia cromosòmica.....	53
5.3.4 Marcadors ecogràfics i cribratge bioquímic del segon trimestre .....	54
5.3.5 Marcadors ecogràfics en absència del cribratge previ .....	54
5.4 Bibliografia .....	55
<b>6 Informació, assessorament i aspectes ètics i legals en el diagnòstic prenatal</b> .....	57
6.1 Introducció.....	57
6.2 Informació en el diagnòstic prenatal .....	57
6.3 Aspectes legals.....	58
6.3.1 El diagnòstic prenatal com a acte sanitari .....	58
6.3.2 Consentiment informat .....	59
6.3.3 Interrupció de la gestació .....	59
6.4 Aspectes ètics.....	59
6.5 Assessorament genètic i/o reproductiu .....	60
6.5.1 Objectius .....	60
6.5.2 Metodologia .....	61
6.5.3 Equip multidisciplinari .....	61
6.5.4 Conclusió .....	62
6.5.5 Control de qualitat de les unitats d'assessorament genètic i/o reproductiu.....	62
6.6 Seqüència cronològica .....	62
6.6.1 Informació.....	62
6.6.2 Indicacions.....	63
6.6.3 Tècniques invasives i de cribratge.....	64
6.6.4 Comunicació del diagnòstic.....	65
6.6.5 Presa de decisions posteriors al diagnòstic .....	65
6.7 Bibliografia .....	66

<b>7 Avaluació</b> .....	69
7.1 Indicadors de procés (anuals) .....	69
7.2 Indicadors de resultat (anuals) .....	69
<b>8 Annexos</b> .....	71
Annex 1. Algoritme del cribratge del primer trimestre .....	71
Annex 2. Model de sol·licitud de cribratge d'anomalies cromosòmiques del primer trimestre .....	72
Annex 3. Model de sol·licitud de cribratge d'anomalies cromosòmiques del segon trimestre .....	73
Annex 4. Model de sol·licitud de la prova del DNA fetal lliure en sang materna .....	74
Annex 5. Model de sol·licitud de prova invasiva .....	75
Annex 6. Model d'informe de resultats del cribratge d'anomalies cromosòmiques del primer trimestre .....	76
Annex 7. Model d'informe de resultats del cribratge d'anomalies cromosòmiques del segon trimestre .....	77
Annex 8. Model d'informe de resultats de la prova del DNA fetal lliure en sang materna .....	78
Annex 9. Model d'informe de resultats de cariotip convencional .....	79
Annex 10. Model d'informe de resultats de micromatrius (microarrays) de DNA.....	80
Annex 11. Model de consentiment informat per al cribratge d'anomalies cromosòmiques .....	81
Annex 12. Model de consentiment informat per a amniocentesi .....	83
Annex 13. Model de consentiment informat per a biòpsia coriònica .....	85
Annex 14. Model de consentiment informat per a l'estudi cromosòmic per micromatrius/microarrays de DNA.....	87
Annex 15. Model de consentiment informat per la prova de DNA fetal lliure en sang materna.....	89
Annex 16. Variables incloses en la base de dades de registre de salut maternoinfantil diagnòstic prenatal i neonatal del Departament de Salut.....	91
Annex 17. Taula d'indicadors de l'avaluació .....	94

# Recomanacions clau

## Obligtorietat de les recomanacions\*

- 1. A totes les dones** se les ha d'oferir el **cribratge del primer trimestre**:
  - Setmanes 8-13,6: extracció de sang per a la determinació de f $\beta$ -hCG<sup>1</sup> i PAPP-A.<sup>2</sup> **FR B**
  - Setmanes 11,2-13,6: realització de l'ecografia per datar la gestació i mesurar la translucidesa nugal. **FR B**
- S'ha de fer un càlcul del risc (a terme) d'anomalia cromosòmica d'acord amb els marcadors anteriors:
  - **Risc molt alt** (1/2-1/9): s'ha d'oferir **una prova invasiva directament** per realitzar un estudi cromosòmic mitjançant micromatrius/microarrays. **FR A**
  - **Risc alt** (entre 1/10 i 1/250): la dona **pot triar l'opció a) o b)**:
    - a) **Determinació del DNA fetal lliure** en sang materna com a primer pas, i en cas que doni positiu cal confirmació en un segon pas mitjançant una prova invasiva, QF-PCR i cariotip convencional.
    - b) **Realització d'una prova invasiva directament** per estudiar els cromosomes 21, 18 i 13 a partir d'una mostra de vellositats coriòniques o líquid amniòtic, també mitjançant QF-PCR i cariotip convencional.
  - **Risc intermedi** (entre 1/251 i 1/1100): s'ha d'oferir la **determinació del DNA fetal lliure** en sang materna, amb la confirmació diagnòstica posterior en cas positiu mitjançant una prova invasiva i tècniques de QF-PCR i cariotip convencional.
  - **Risc baix** (inferior a 1/1100): es fa un control normal de l'embaràs.
- A les dones que accedeixin a la consulta més tard de la setmana 14 se'ls ha d'oferir la possibilitat de participar en el **cribratge del segon trimestre**:
  - Extracció de sang per a la determinació de:  
f $\beta$ -hCG, AFP<sup>3</sup>, uE3<sup>4</sup> i inhibina A **FR B**
- S'ha de fer un càlcul del risc d'anomalia cromosòmica d'acord amb els marcadors anteriors:
  - **Risc molt alt** (entre 1/2 i 1/9): s'ha d'oferir **una prova invasiva directament** per realitzar un estudi cromosòmic mitjançant micromatrius/microarrays. **FR A**
  - **Risc alt** (entre 1/10 i 1/250): la dona **pot triar l'opció a) o b)**:
    - a) **Determinació del DNA fetal lliure** en sang materna com a primer pas, i en cas que doni positiu fer la confirmació en un segon pas mitjançant prova invasiva, QF-PCR i cariotip convencional.
    - b) **Realització d'una prova invasiva directament** per estudiar els cromosomes 21, 18 i 13 a partir d'una mostra de vellositats coriòniques o líquid amniòtic, també mitjançant QF-PCR i cariotip convencional.
  - **Risc intermedi** (entre 1/251 i 1/1100): s'ha d'oferir la **determinació del DNA fetal lliure** en sang materna, amb la confirmació diagnòstica posterior en cas positiu mitjançant una prova invasiva i tècniques de QF-PCR i cariotip convencional.

\* Interpretació de la força de les recomanacions aconsellades

1. Fracció feta de la gonadotropina coriònica.
2. Proteïna plasmàtica A associada a l'embaràs.
3. Alfa feto proteïna.
4. Estriol no conjugat.

- **Risc baix** (Inferior a 1/1100): es fa un control de l'embaràs normal

**5. A totes les dones**, a la setmana 19-22, se'ls ha de fer una ecografia morfològica que inclou el cribratge d'anomalies congènites del tub neural. **FR A**

Obligatorietat de les recomanacions (FR)

**A. Molt forta.** Basada en proves d'eficàcia de nivell 1 o 2.

**B. Bastant forta.** Basada en proves d'eficàcia de nivell 3 o 4 o en revisions sistemàtiques o assajos clínics aleatoritzats amb resultats contradictoris o mostres petites.

**C. Dèbil.** Opinions d'experts sense proves d'eficàcia

**Nivells d'evidència**

1. Revisions sistemàtiques d'assajos clínics aleatoritzats
2. Assajos clínics aleatoritzats
3. Assajos clínics no aleatoritzats
4. Estudis observacionals
5. Opinions d'experts sense proves d'eficàcia

# Cribratge combinat del primer trimestre

En el cribratge combinat bioquímicoecogràfic del primer trimestre, l'extracció de sang materna per determinar la fracció  $\beta$  lliure de la gonadotrofina coriònica (f $\beta$ -hCG) i la proteïna plasmàtica A associada a l'embaràs (PAPP-A) es pot fer en el període gestacional comprès entre les 8 i 13,6 setmanes d'amenorrea. Tenint en compte que la mesura de la translucidesa nucal (TN) s'ha d'efectuar entre les setmanes 11,2 i 13,6, tal com s'esmenta en el capítol dedicat a les tècniques ecogràfiques, els dos períodes gestacionals només coincideixen en aquestes dues setmanes. Per aquest motiu, es proposen dues possibilitats: fer primer l'extracció i l'ecografia posteriorment (en dos temps) o bé fer les dues determinacions simultàniament el mateix dia (en un temps). En la primera opció s'ha d'esperar la determinació de la TN per introduir les dades en el programa de càlcul i poder informar de l'índex de risc. (Vegeu l'annex 1 del circuit que s'ha de seguir detallat gràficament).

## 1.1 Circuit del cribratge prenatal per al primer trimestre

L'extracció de sang per determinar la f $\beta$ -hCG i la PAPP-A s'ha de fer entre les setmanes 8 i 13,6 de gestació i l'ecografia per a la mesura de la TN, entre les setmanes 11,2 i 13,6. Aquests períodes gestacionals permeten, com ja s'ha comentat, dues modalitats diferents per fer el cribratge del primer trimestre: en dos temps o bé en un de sol, ja que tots dos períodes coincideixen durant les setmanes 11,2-13,6.

### 1.1.1 Extracció de sang a les 8-13,6 setmanes i ecografia a les 11,2-13,6 setmanes

En el moment de l'extracció de la sang, la gestant ha de lliurar al laboratori o als mòduls d'extracció el full de sol·licitud, en el qual consten totes les dades personals que s'han d'introduir en el programa informàtic. També s'han d'introduir les dades bioquímiques obtingudes de l'anàlisi de la f $\beta$ -hCG i la PAPP-A, en espera d'introduir les dades ecogràfiques.

En un segon temps, a les 11,2-13,6 setmanes es fa l'ecografia per determinar la TN i la longitud cefalocaudal (LCC). Aquestes dades en la majoria de centres es poden introduir en línia, i es pot calcular així el risc i informar la gestant, sempre que l'anàlisi bioquímica s'hagi fet abans. En tots els casos, la validació del resultat es farà en el laboratori de bioquímica, on s'editarà l'informe definitiu.

### 1.1.2 Extracció de sang i ecografia simultànies a les 11,2-13,6 setmanes

Aquesta opció, que és la que no es recomana, si és possible, es basa a fer l'ecografia i l'extracció de sang el mateix dia. L'ecografia s'ha de fer en primer lloc i, en el moment de l'extracció, l'embarassada ha de lliurar al laboratori, o als mòduls d'extracció, el full de sol·licitud del cribratge amb les dades de l'ecografia (TN i edat gestacional) ja emplenades. Al laboratori de bioquímica s'introdueixen totes les dades en el programa informàtic per calcular el risc. El resultat es lliura al professional sanitari sol·licitant perquè informi la dona embarassada.

### 1.1.3 Condicions d'obtenció i transport de les mostres per a la determinació de proteïna plasmàtica associada a l'embaràs

Els mòduls d'extracció han d'enviar la mostra de sèrum per fer-ne el cribratge bioquímic del primer trimestre, juntament amb les peticions corresponents als laboratoris de bioquímica de referència del seu territori,

utilitzant els sistemes de transport amb refrigeració habituals amb control de la cadena de fred i seguint les indicacions de temps i temperatura establerts. La mostra d'elecció és sèrum. S'ha de centrifugar com més aviat millor, emmagatzemar el tub tapat a 2-8 °C i processar la mostra abans de 24 hores o bé mantenir-la a -20 °C fins a l'anàlisi. Es recorda que s'ha d'evitar l'exposició de les mostres a temperatures elevades (mostres prop de la finestra o de font de calor) perquè podria provocar la dissociació de la f $\beta$ -hCG.

Per tal d'evitar transports innecessaris, es recomana concentrar els dies d'extracció de les mostres de sang a un nombre ajustat al volum de demanda assistencial de cada centre.

Si no pot ser sèrum, la mostra alternativa mai no s'ha de recollir en un tub que contingui EDTA, atès que l'EDTA provoca canvis estructurals (Spencer, Ann Clin Biochem, 2003). Amb plasma extret amb heparina hi ha publicat un estudi amb només 10 mostres i en un sol analitzador. La correlació és bona (r : 0,996) però s'obtenen valors d'un 2,3% més baixos, per la qual cosa es desaconsella.

Encara que la molècula de PAPP-A sembla que és relativament estable a temperatura ambient i la refrigeració no afecta els nivells en sèrum, si que es pot contaminar, amb la qual cosa s'aconsella treballar aquest paràmetre abans de 24 hores, o bé mantenir la mostra a -20 °C (és estable fins a dos mesos).

#### **1.1.4 Determinació de fracció $\beta$ lliure de gonadotrofina coriònica**

Es pot fer servir sèrum. Les mostres es poden conservar a 2-8 °C durant 24 hores màxim o bé congelar-les a -20 °C un màxim de 30 dies. S'ha d'evitar la congelació i descongelació repetides de les mostres (Masse et al., 2000).



# Cribatge bioquímic del segon trimestre



En cas que la gestant consulti a partir de les 14 setmanes i fins a la setmana 19,6, s'ha d'oferir el cribatge bioquímic del segon trimestre, que té altres marcadors, de manera que en total es recomana determinar quatre marcadors bioquímics: l'AFP, la f $\beta$ -hCG, l'uE3 i la inhibina A.

## 2.1 Condicions d'obtenció i de transport de les mostres del segon trimestre

Els mòduls d'extracció han d'enviar les mostres de sèrum per fer-ne el cribatge bioquímic del segon trimestre, juntament amb les peticions corresponents, als laboratoris de bioquímica per al cribatge en el seu territori, utilitzant els sistemes de transport amb refrigeració habituals amb control de la cadena de fred i seguint les indicacions de temps i temperatura establerts. La mostra d'elecció és sèrum. S'ha de centrifugar com més aviat millor, emmagatzemar el tub tapat a 2-8 °C i processar la mostra abans de 24 hores o bé mantenir-la a -20 °C fins a l'anàlisi. Es recorda que s'ha d'evitar l'exposició de les mostres a temperatures elevades (mostres prop de la finestra o de font de calor) perquè podria provocar la dissociació de la f $\beta$ -hCG.

Per tal d'evitar transports innecessaris, es recomana concentrar els dies d'extracció de les mostres de sang a un nombre ajustat al volum de demanda assistencial de cada centre.

### 2.1.1 Per a la determinació de fracció $\beta$ lliure de gonadotrofina coriònica

Es pot fer servir sèrum. Les mostres es poden conservar a 2-8 °C durant 24 hores màxim o bé congelar-les a -20 °C un màxim de 30 dies. S'ha d'evitar la congelació i descongelació repetides de les mostres (Masse et al., 2000).

### 2.1.2 Per a la determinació d'estriol no conjugat

Les concentracions d'estriol estan subjectes a episodis diürns de variació (Lin et al., 1974; NCCLS, 1998; Mc Rae et al., 2003; McGregor et al., 1999) però fins ara no s'ha descrit que aquestes variacions influenciïn els resultats del cribatge (Kellner et al., 1995). És important, però, que se centrifuguin els tubs com més aviat millor perquè l'estriol no és estable en sang total. Pel mateix motiu, és recomanable l'ús de tubs amb separadors.

### 2.1.3 Per a la determinació d'inhibina A

Es pot fer servir sèrum o plasma. Les mostres es poden conservar a 2-8°C durant 24 hores màxim o bé congelar-les a -20 °C un màxim de 30 dies. S'ha d'evitar la congelació i descongelació repetida de les mostres (Benn et al., 2003; Erickson et al., 2004; Lambert-Messelian et al., 2004).

## 2.2 Control de qualitat dels laboratoris de bioquímica clínica per al cribratge prenatal del primer i segon trimestre

Per tal d'assegurar un cribratge acurat (una taxa baixa de falsos negatius i de falsos positius) es considera indispensable que els laboratoris de bioquímica compleixin els requisits següents:

1. L'experiència en determinacions ha de correspondre, com a mínim, a la generada per 1.000 analítiques d'embarassades.
2. S'han de tenir establerts valors propis de les medianes de cada magnitud per a cada setmana de gestació. Per dur a terme aquest càlcul, s'han de tenir processades un mínim de 100 mostres per a cadascuna de les setmanes de gestació, entre les setmanes 8 i 13 ambdues incloses.
3. El 95% dels informes del resultat del cribratge per a la síndrome de Down, d'Edwards/Patau s'han d'emetre en el termini màxim de cinc dies des de la mesura de la translucidesa nucal en el cas del primer trimestre i des de la data d'extracció de sang en el cas del segon trimestre de l'embaras.
4. El punt de tall utilitzat per definir una gestació com de risc elevat per a la síndrome de Down, així com per a la síndrome d'Edwards/Patau, és el que figura a l'annex 1.
5. Els laboratoris han de participar en un programa de control de qualitat i han de ser capaços de demostrar que els seus resultats són satisfactoris.
6. Entre el personal del laboratori hi ha d'haver un facultatiu o facultativa responsable del cribratge bioquímic, que s'ha d'encarregar de la gestió del programa, de coordinar els aspectes bioquímics amb els ecogràfics, de seguir els resultats tant dels falsos positius com dels negatius, de l'anàlisi de les dades i de l'enviament per a l'avaluació posterior del cribratge.
7. És necessari tenir documentat com s'ha de dur a terme el cribratge per a la síndrome de Down amb la descripció dels marcadors que s'han establert com a òptims.
8. Els procediments interns de control de qualitat s'han de dur a terme i han d'estar documentats. S'han de calcular mensual o setmanalment el percentatge de risc molt alt, alt, mitjà i baix; els resultats del control de qualitat intern i les medianes dels MoM. Aquest paràmetre ha de ser idealment molt pròxim a 1, i constitueix un indicador que les medianes de f $\beta$ -hCG i PAPP-A utilitzades són adequades.
9. El laboratori ha de participar en auditories multidisciplinàries en relació amb el cribratge per a la síndrome de Down en els àmbits local i regional.
10. Els laboratoris han de participar en la Comissió de Control de qualitat del Cribratge Bioquímic del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.
11. S'ha de tenir en compte l'avaluació dels resultats obtinguts per renovar la contractació de serveis sanitaris.

## 2.3 Programari per al cribratge d'aneuploïdies en el primer i segon trimestre

L'estimació del risc que una embarassada sigui portadora d'un fetus afectat per trisomia 21 o 18-13 es porta a terme un cop s'han determinat els valors dels marcadors bioquímics i ecogràfics mitjançant un programari *ad hoc*. La necessitat d'establir unes condicions exigibles (especificacions) per al programari està justificada per l'àmplia variabilitat que s'observa en els resultats obtinguts amb els diferents programaris disponibles, per a uns mateixos valors dels marcadors emprats.

En el càlcul del risc de les síndromes de Down i d'Edwards/Patau s'utilitzen equacions i fórmules matemàtiques complexes, que inclouen paràmetres que la majoria dels centres sanitaris de cribratge no poden calcular i que cal incorporar a partir de diverses publicacions. De la manera de gestionar aquesta diversitat d'informació i els

paràmetres escollit depenen, en bona part, els resultats obtinguts. En aquest protocol ens hem basat en les especificacions publicades pel Servei Nacional de Salut britànic (National Health Service) (NHS 2004).

### **2.3.1 Bases per al càlcul del risc de les síndromes de Down i d'Edwards/Patau**

El càlcul del risc es basa en la modificació del risc a priori d'una trisomia determinada, definit per l'edat materna, per les raons de versemblança derivades dels valors dels marcadors emprats i que donaran lloc a un risc a posteriori. La raó de versemblança ens informa sobre la probabilitat que es tracti d'una gestació afecta, més que d'una no afecta, i es calcula mitjançant unes fórmules matemàtiques que combinen els valors dels diferents marcadors.

Els factors que més influeixen en el càlcul de risc en una gestant determinada són els següents:

- El valor que s'assigna al risc a priori està en funció de l'edat materna, i també pel fet que l'embarassada hagi tingut una gestació prèvia afecta de les trisomies analitzades.
- Els paràmetres poblacionals que defineixen la distribució de Gauss, de cada un dels marcadors emprats, en una població afecta i en una de no afecta de les trisomies valorades (mitjana i desviació estàndard), així com els coeficients de correlació entre els diferents marcadors, ja que la majoria no és completament independent entre si.
- Les correccions que es fan en els valors dels marcadors obtinguts per compensar les desviacions respecte a una gestant "ideal", com és el cas del pes matern, ja que els marcadors bioquímics estan més diluïts com més volum sanguini hi ha.
- La conversió dels valors analítics dels marcadors a múltiples de la mediana (MoM) esperada en funció de l'edat gestacional.
- Els límits acceptats dels valors extrems de cadascun dels marcadors per edat gestacional i materna.

La importància de cada un d'aquests factors en justifica el càlcul individual. El programari és capaç de calcular i informar, de forma independent, del risc de les trisomies 21 i 18 mitjançant la informació proporcionada per tres o més marcadors bioquímics i/o ecogràfics.

Per calcular la raó de versemblança, s'utilitza el mètode descrit per Palomaki i Haddow (1987) emprant els càlculs matemàtics de la distribució normal (de Gauss) multivariant publicats per Reynolds i Penney (1990).

### **2.3.2 Factors que afecten el valor atribuït al risc a priori**

#### **2.3.2.1 Risc per l'edat materna**

El primer pas en l'estimació del risc consisteix en l'assignació d'un risc a l'embarassada exclusivament en funció de l'edat que tindrà en el moment del part. Cal que el programari utilitzi les dades, en forma d'una funció de regressió (Cuckle, Wald i Thompson, 1987), amb una correcció de mig any, ja que en la publicació original es presenten en anys complets. Per a la trisomia 18-13, el programari assumeix un risc, per l'edat materna en el moment del part, deu vegades inferior al de la trisomia 21.

L'edat materna en el moment del part s'ha de calcular a partir de la data de naixement de la mare assumint una durada de la gestació de 280 dies, i el programari calcula el risc en la data probable de part (DPP).

#### **2.3.2.2 Càlcul de l'edat gestacional a partir de biometries ecogràfiques**

Atesa la gran importància d'una estimació correcta del temps de gestació, s'exigeix sempre la confirmació o correcció de l'edat gestacional mitjançant una biometria ecogràfica. En el primer trimestre, cal utilitzar exclu-

sivament la longitud cefalocaudal segons la taula publicada per Robinson i Fleming (1975) i corregida per Loughna (2009). En el segon trimestre, s'utilitzarà el diàmetre biparietal seguint els valors de Chitty *et al.* (1994). El programari incorpora les taules esmentades i, habitualment, a partir d'una funció de regressió, estima l'edat gestacional en dies i que s'utilitzen en tots els càlculs interns. Les setmanes complertes o arrodonides no es poden utilitzar en els càlculs.

### **2.3.2.3 Risc de les síndromes de Down i d'Edwards/Patau associat a l'edat gestacional**

Està descrita la mortalitat intrauterina espontània dels fetus afectes d'una trisomia, que és específica per a cada tipus. Aquest fet ocasiona que el risc d'un mateix embaràs per a cada trisomia no coincideixi si es considera en el primer trimestre, en el segon, o a terme. És evident que si el risc s'expressa a terme no cal assumir ni incorporar correccions per la mortalitat intrauterina espontània per als diferents moments de l'embaràs i les distintes trisomies.

El risc s'ha d'expressar a terme tant en els cribratges del primer trimestre com del segon trimestre, i tant per a la trisomia 21 com per a la 18-13. Cal que el programari expressi el risc a terme i que consti així en l'informe del resultat del cribratge.

### **2.3.2.4 Gestació prèvia afectada de síndrome de Down o d'Edwards/Patau**

Hi ha una clara evidència d'un augment del risc de trisomia 21 quan l'embarassada ha tingut una gestació prèvia afectada d'aquesta aneuploidia. El mateix passa amb la trisomia 18-13; en canvi, a efectes pràctics del càlcul del risc, no es valora un encreuament entre els riscos de totes dues anomalies cromosòmiques.

Pel que fa a la síndrome de Down, el programari ha de permetre una correcció del risc a priori per l'edat materna amb una addició del 0,42% si la patologia no és heretada (Cuckle i Arbuzova, 2004). En les translocacions heretades el cribratge no és útil i la pràctica, inadequada.

En la trisomia 18-13 el percentatge d'increment del risc no està establert tan clarament, però el programari ha de ser prou flexible per incorporar aquesta dada tan bon punt s'hagi quantificat.

### **2.3.2.5 Tècniques de reproducció assistida amb donació d'ovòcits**

En aquests casos, el programari utilitza l'edat de la donadora dels ovòcits en el moment de la donació com a edat materna per calcular el risc a priori.

## **2.4 Paràmetres poblacionals per a les gestacions afectes i no afectes de les síndromes de Down i d'Edwards/Patau**

Una informació fonamental del programari destinat a calcular el risc és la forma de les corbes parcialment sobreposades que descriuen la distribució dels valors dels marcadors (transformats o no a MoM) en la població afectada d'una trisomia determinada i no afectada; habitualment, s'assumeix que les corbes dels valors transformats presenten forma gaussiana i que cada població queda definida per la mitjana i la desviació estàndard.

El programari ha de ser capaç de permetre la definició de diferents poblacions d'embarassades sotmeses al cribratge, ja que és sabut que determinades característiques ètniques, l'habit tabàquic, la gestació múltiple, etc. afecten els valors de determinats marcadors. Actualment, el valor obtingut del marcador s'ajusta mitjançant un factor de correcció.

### 2.4.1 Gestacions no afectes d'aneuploïdia

Per definició, la mediana logarítmica dels Múltiples de la Mediana de cada marcador per a la població no afectada d'aneuploïdia ha de ser 1 (0 quan ens referim a la transformació logarítmica sobre una base 10 dels mateixos valors). El control d'aquest paràmetre en tota la població sotmesa a cribratge pot presentar petites diferències que poden ser degudes a la inclusió d'algunes gestacions afectes, però cal que els responsables del cribratge dels laboratoris de bioquímica ho controlin periòdicament per detectar canvis en la composició de la població cribrada, errors en els mètodes analítics, etc.

La desviació estàndard poblacional dels valors del marcador és, en certa manera, dependent del mètode de cribratge i l'amplada depèn de la precisió d'aquest marcador. És aconsellable que, quan el laboratori disposi de més de 1.000 cribratges de gestacions no afectes, calculi i utilitzi, en els càlculs del risc, les seves desviacions estàndard per a cada marcador, així com els coeficients de correlació respectius. Les desviacions estàndard són diferents en els diferents trimestres i depenen dels factors de correcció emprats, però habitualment s'han de situar entre els límits següents:

#### Desviació estàndard població de gestants no afectades d'aneuploïdia

$\alpha$ -fetoproteïna	de 0,13 a 0,18
f $\beta$ -hCG en el segon trimestre	de 0,22 a 0,27
f $\beta$ -hCG en el primer trimestre	de 0,25 a 0,29
Estriol no conjugat	de 0,11 a 0,14
PAPP-A	de 0,23 a 0,29
Inhibina A	de 0,19 a 0,23
Translucidesa nugal	0,12

Quan un laboratori troba o utilitza valors fora d'aquests límits, cal que n'investigui i documenti els motius, i que emprengui les accions correctores adients.

### 2.4.2 Gestacions afectes

A causa del petit nombre de gestacions afectes observades en la majoria dels centres de cribratge, la mitjana i la desviació estàndard del logaritme decimal dels MoM dels marcadors, s'han d'obtenir de publicacions que agrupen un gran nombre de casos afectes. Els valors introduïts en el programari han d'estar entre els límits següents:

#### Per a la trisomia 21

	Mitjana logarítmica dels MoM	Desviació estàndard
$\alpha$ -fetoproteïna	-0,14 a -0,15	de 0,15 a 0,21
f $\beta$ -hCG en el segon trim.	de 0,33 a 0,38	de 0,29 a 0,34
f $\beta$ -hCG en el primer trim.	de 0,28 a 0,32	de 0,25 a 0,29
Estriol no conjugat	de -0,13 a -0,18	de 0,12 a 0,18
PAPP-A	de -0,26 a -0,38	de 0,27 a 0,32
Inhibina A	de 0,26 a 0,34	de 0,25 a 0,28
Translucidesa nugal	de 0,30 a 0,31	de 0,44 a 0,47

## Per a la trisomia 18-13

	Mitjana logarítmica dels MoM	Desviació estàndard
$\alpha$ -fetoproteïna	de -0,16 a -0,20	de 0,20 a 0,22
f $\beta$ -hCG en el segon trim.	de -0,43 a -0,50	de 0,37 a 0,43
f $\beta$ -hCG en el primer trim.	de -0,46 a -0,55	de 0,30 a 0,38
Estriol no conjugat	de -0,34 a 0,40	de 0,27 a 0,29
PAPP-A	de -0,60 a -0,75	de 0,30 a 0,38
Inhibina A	0,0	de 0,24
Translucidesa nual	de 0,23 a 0,47	de 0,23 a 0,27

Les mitjanes del logaritme decimal dels MoM dels marcadors del primer trimestre, especialment en relació amb la PAPP-A, però fins i tot en els del segon trimestre, són molt dependents del moment de l'embaràs en el qual es mesuren. Les futures versions de programaris destinats al cribratge de les aneuploïdies han de tenir la possibilitat d'emprar paràmetres poblacionals específics per l'edat gestacional, en la qual es determinin els marcadors, tant en les gestacions afectes com en les no afectes, cosa que millorarà la qualitat del càlcul del risc de cada gestant considerada individualment.

### 2.4.3 Coeficients de correlació

Els coeficients de correlació entre cada parell de marcadors, utilitzats en el cribratge, informen sobre el grau d'interdependència en l'algoritme que calcula la raó de versemblança, ja que habitualment no són totalment independents. Quan un laboratori els calcula per a la seva població, com ja s'ha esmentat, poden ser considerablement diferents dels que incorpora el mateix programari i haurien d'estar entre els límits següents:

$\alpha$ -fetoproteïna / f $\beta$ -hCG en el segon trimestre	de 0,01 a 0,20
$\alpha$ -fetoproteïna / estriol no conjugat	de 0,09 a 0,30
PAPP-A / f $\beta$ -hCG en el primer trimestre	de 0,05 a 0,25

La correlació entre qualsevol marcador bioquímic i la TN ha de ser nul·la. Quan un laboratori trobi o utilitzi valors fora d'aquests límits, cal que n'investigui els motius, els documenti i els comuniqui a la comissió de control de qualitat dels laboratoris de bioquímica, que pot prendre les decisions oportunes

### 2.4.4 Gestació múltiple

En els embarassos amb més d'un fetus, els marcadors bioquímics determinats en sèrum matern procedeixen dels múltiples fetus i placentes, a diferència de la TN, la qual es valora individualment en cada un. Actualment, hi ha dades suficients en la literatura per calcular la mitjana i la desviació estàndard en els embarassos de besons afectes, així com la influència de la corionicitat.

## 2.5 Mesures correctores en els valors dels marcadors

Els programaris han de poder ajustar els valors de cada un dels marcadors mitjançant factors de correcció que compensin pels efectes que determinades circumstàncies maternes com ara el pes matern, determinats grups ètnics, l'habit tabàquic, la diabetis insulíndependent, etc. tenen sobre el càlcul de risc.

### 2.5.1 Pes matern

Els marcadors bioquímics s'han d'ajustar pel pes matern, en el moment de la determinació analítica, sempre que sigui possible. El programari ha de disposar, per a la correcció pel pes matern, com a mínim del mètode lineal recíproc (Neveux *et al.*, 1996). I és molt aconsellable que cada laboratori, quan disposi d'un nombre important de cribratges amb un nombre suficient de dones en els valors extrems de pes, calculi, per a cada marcador bioquímic, els coeficients de la funció de regressió lineal, preferentment recíproca, que s'ajustin a les dades de la seva població habitual.

La funció de regressió per correcció del pes matern ha d'estar centrada en el pes mitjà de la població cribrada, de manera que en aquest pes mitjà no s'efectuï cap ajustament.

### 2.5.2 Hàbit tabàquic

S'ha observat que els valors de determinats marcadors varien en funció de l'hàbit tabàquic de la gestant. Probablement aquest efecte és dependent del nombre de cigarretes fumades i cal que el programari reculli aquest valor numèric per contribuir a demostrar-lo i que efectuï les correccions publicades actualment o que permeti emprar paràmetres poblacionals específics per a fumadores i no fumadores i per a gestacions afectes i no afectes.

### 2.5.3 Diabetis *mellitus* insulíndependent

La conveniència d'una correcció en cas de diabetis *mellitus* insulíndependent materna és controvertida actualment i segons estudis recents sembla que, quan s'assoleix un bon control glucèmic, no és necessari efectuar-ne cap correcció. De qualsevol forma, cal que el programari incorpori aquesta correcció per als casos de diabetis mal controlada.

### 2.5.4 Ètnia

Idealment, caldria emprar paràmetres poblacionals específics per a diferents grups ètnics en els quals està ben documentada l'existència de diferències en els valors d'alguns marcadors com, a títol d'exemple, en les gestants afrocaribenyes, d'origen àrab (nomès de la zona del Magrib) i sud-asiàtiques. Actualment cal, almenys, que el programari prevegi la possibilitat d'efectuar ajustaments en aquests grups ètnics.

## 2.6 Conversió a MoM

El programari per al càlcul del risc ha de permetre calcular els MoM de qualsevol marcador en funció de l'edat gestacional. Per aquest motiu, el programari ha de disposar d'una eina que permeti obtenir una funció de regressió ponderada pel nombre de determinacions per cada dia de gestació.

La funció de regressió emprada ha de ser aquella amb què millor s'adeqüin les dades a la línia de regressió. Una funció exponencial en base 10 acostuma a ser adequada per a una bona part dels marcadors bioquímics, mentre que per d'altres pot caldre un funció més complexa, motiu pel qual és important que el programari disposi d'una àmplia varietat de funcions de regressió.

Cal que cada laboratori de cribratge calculi i actualitzi periòdicament els càlculs, segons la seva població i cada mètode analític, a partir d'un mínim de 100 mostres per cada setmana de gestació, en les quals es fa el cribratge.

## 2.7 Valors límit

Els programaris de càlcul de risc controlen, habitualment, els límits per fora dels quals no s'han de fer els càlculs, de manera que sovint els valors que superen els marges fixats es converteixen automàticament en els corresponents al límit ultrapassat.

### 2.7.1 Edat materna

Encara que és possible assignar un risc a priori per l'edat materna a qualsevol edat, el programari ha de disposar d'uns límits d'edat a fi d'impedir la inclusió de dades impossibles, com ara una edat materna de 8 anys. Són els anomenats *límits de credibilitat*.

### 2.7.2 Edat gestacional

El programari ha de controlar que l'edat gestacional en la qual es calcula el risc sigui coherent amb el temps de gestació acceptat per a cada mètode de cribratge i per a cada marcador emprat.

Pel que fa al primer trimestre, l'edat gestacional mínima per a la bioquímica és de 8 setmanes; per a la TN l'interval en la longitud cefalocaudal s'ha definit entre 45 i 84 mm.

Encara que per definició la transició entre el primer i el segon trimestre es produeix a les 13 setmanes completes de gestació, el cribratge del segon trimestre no es porta a terme almenys fins a les 14 setmanes.

El límit superior del cribratge del segon trimestre cal establir-lo en les 19,6 setmanes, però cal tenir en compte que, en aquesta edat gestacional extrema, la fiabilitat del mètode disminueix molt a causa de l'extrapolació que fan les funcions de regressió, que disposen de poques dades en aquesta edat gestacional.

### 2.7.3 Càlcul del risc

Encara que, teòricament, el risc pot presentar qualsevol valor entremig d'1 entre 1 i d'1 entre infinit, en la pràctica, un risc d'1 entre 1 equival a assegurar que un embaràs està definitivament afectat per l'aneuploidia cribrada, de manera que no és aconsellable donar aquesta informació, sobre la base de l'estat actual dels mètodes de cribratge, ja que sempre s'hauria de fer un cariotip de confirmació.

El programari ha d'establir uns límits, en l'informe del risc, de manera que el risc més gran que es registra sigui d'1 entre 5 i el més petit d'1 entre 100.000. Els riscos fora d'aquests límits s'han de registrar com a més gran d'1 entre 5 o més petit d'1 entre 10.000 i 100.000, respectivament, per a les trisomies 21 i 18.

### 2.7.4 Valors dels marcadors

Habitualment, els centres de cribratge han truncat els valors extrems dels marcadors, ja que aquests marcadors no s'adapten bé al model gaussià. Fins i tot quan les desviacions estàndard de les poblacions afectes i no afectes són diferents, la raó de versemblança pot canviar de sentit, en els valors extrems de la distribució, com en el cas de la TN. Aquest és un problema causat per la utilització de l'estadística gaussiana quan les cues de les distribucions tenen poques dades.

El programari ha de disposar dels mitjans necessaris per truncar els valors extrems i poder-los modificar en funció de la informació nova aportada. Els valors aconsellables actualment són els següents:



	Límit inferior (MoM)	Límit superior (MoM)
$\alpha$ -fetoproteïna	0,3	3,3
f $\beta$ -hCG	0,2	5,0
Estriol no conjugat	0,4	2,5
PAPP-A	0,2	5,0
Inhibina A	0,5	5,0
Translucidesa nual	0,78	5,0

L'informe del resultat del cribratge ha d'incloure un comentari sobre el marcador que ha estat truncat, quan escaigui. Al mateix temps, s'ha de considerar la possibilitat d'incloure un comentari sobre la validesa del càlcul del risc en gestants amb valors extrems dels marcadors i indicar que aquests embarassos són poc habituals i que poden presentar altres problemes no relacionats amb anomalies cromosòmiques.

### 2.7.5 Revaluació del risc

El programari ha de permetre introduir directament els valors dels marcadors, i també en forma de MoM perquè es puguin validar els algorismes interns de càlcul.

### 2.7.6 Consideracions generals

Hi ha diversos aspectes del programari destinat al càlcul del risc de les síndromes de Down i d'Edwards/Patau que, encara que no estan directament relacionades amb el mètode de càlcul, requereixen que s'especifiquin.

### 2.7.7 Arxiu històric de modificacions

El programari ha de recollir i guardar totes les modificacions que s'efectuïn en els registres de les dades referents al càlcul de risc de les gestants amb constància de qui les ha dut a terme i en quina data, així com de les reavaluacions del risc, s'ha de conservar una còpia de les dades i els resultats originals.

### 2.7.8 Recollida d'informació complementària i exportació de dades

Cal que el programari permeti la introducció de les dades referents als resultats perinatals, o de l'avortament, si s'escau, en la base de dades corresponent al cribratge, també ha de permetre generar o exportar automàticament la taula de la base de dades de registre del cribratge, amb l'objectiu d'avaluar el cribratge d'anomalies cromosòmiques de Catalunya, a partir de les comissions de control de qualitat i seguretat.

Seria també aconsellable la inclusió, en la base de dades del cribratge, els resultats perinatals rellevants infantil i materna, no necessaris per al càlcul del risc, però sí per avaluar alguns indicadors de salut maternoinfantil.

### 2.7.9 Edició i format dels informes

El programari ha de disposar d'un sistema d'edició automatitzada dels informes del cribratge basat en el model aprovat pel Departament de Salut. En el cas de manca d'informació per poder efectuar el càlcul del risc, l'informe ho ha de fer constar.

### **2.7.10 Normativa vigent**

Cal que el programari compleixi les lleis actuals sobre les mesures de seguretat en els fitxers automatitzats que continguin dades de caràcter personal (reials decrets 994/1999 de l'11 de juny i 195/2000 de l'11 de febrer) i els drets del pacient (Decret 21/2000, de 29 de desembre, sobre els drets d'informació concernent la salut i l'autonomia del pacient, i la documentació clínica).

Cal que el resultat que ofereix el programari s'hagin contrastat amb un programa informàtic independent i de referència (DS-QA Tools, U.K. etc.). La certificació CE (Comunitat Europea) segons la legislació vigent (Directiva 98/79/CE i Reial decret 1662/2000, de 29 de setembre, sobre productes sanitaris per a diagnòstic in vitro) és obligada des del 7 de desembre de 2005.

Presentació en suport digital i en paper d'informes multilingües (com a mínim, en català i en les altres llengües oficials de l'Estat espanyol).

## **2.8 Registre de salut maternoinfantil, diagnòstic prenatal i neonatal**

Tots els laboratoris de bioquímica, citogenètica i genètica mol·lecular que duguin a terme les proves del Protocol de cribratge prenatal del Departament de Salut, han d'enviar els resultats d'aquestes proves al Registre de salut maternoinfantil, diagnòstic prenatal i neonatal, adscrit al Servei de Salut Maternoinfantil del Departament de Salut.

De la mateixa manera, es recullen els resultats de les ecografies del primer trimestre.

Aquest sistema de recollida de dades permet avaluar el cribratge i la qualitat dels resultats obtinguts.

## **2.9 Sol·licitud de cribratge prenatal**

Les dades que s'han d'incloure en el full de sol·licitud de cribratge del primer trimestre s'especifiquen a l'annex 2 i es refereixen als continguts següents:

- Dades de la gestant.
- Dades relatives a la gestació actual.
- Dades de l'ecografia.
- Informació referent a l'obstetre/a o al llevador/a sol·licitant i al lloc d'extracció.

En el cas que les dones no arribin a la consulta a temps per fer el cribratge del primer trimestre, s'han de recollir aquestes dades en la sol·licitud del cribratge del segon trimestre. (Vegeu l'annex 3).

### **2.9.1 Dades de la gestant**

- Nom
- Primer cognom
- Segon cognom
- CIP
- Data de naixement
- Nacionalitat
- Adreça de residència

- Municipi de residència
- Codi postal del municipi de residència
- Primer telèfon de contacte
- Segon telèfon de contacte
- Ètnia (és necessària per calcular el risc d'aneuploïdies)
- Situació laboral
- Nivell d'estudis

### **2.9.2 Dades de la gestació**

- Única o múltiple
- Setmanes i dies de gestació per ecografia
- Pèrdues prèvies a l'extracció
- Data de l'extracció
- Edat materna a l'extracció si la fecundació és per òvuls propis congelats
- Edat de la donant si la fecundació és per reproducció assistida
- Pes (en kg)
- Diabetis *mellitus* insulíndependent
- Nombre de cigarretes/dia (és necessari per calcular el risc d'aneuploïdies)
- Embaràs amb trisomies prèvies

### **2.9.3 Dades del/de la professional sanitari/ària sol·licitant**

- Nom i cognoms (i signatura)
- Número de col·legiat o col·legiada
- Telèfon de contacte
- Data de la sol·licitud
- Centre d'extracció
- Data de l'extracció
- Centre sol·licitant del cribratge

### **2.9.4 Dades ecogràfiques**

- Data de l'ecografia
- Edat gestacional per ecografia (setmanes i dies)
- Nombre de fetus. S'especifica el nombre de fetus i, en l'embaràs gemel·lar, si és monocorial o bicorial, amb la finalitat de calcular dos riscos diferents o un de sol, respectivament.

- Mesura de la longitud cefalocaudal (LCC) (en mm)
- Mesura de la TN (en mm)
- Nom, cognoms de l'ecografista
- Centre on es fa l'ecografia

Si l'extracció i l'ecografia es fan en un sol temps, el professional ha d'emplenar totes les dades, incloses les ecogràfiques. En cas de l'opció en dos temps, es pot utilitzar el mateix model de sol·licitud i fer arribar les dades ecogràfiques després de l'ecografia pels canals de comunicació recomanats.

## 2.10 Informe del resultat del cribratge

La via de notificació del resultat del cribratge varia en funció del valor del risc obtingut. Quan correspongui a un risc molt alt, alt o intermedi (1/2 i 1/1100), el laboratori de bioquímica de referència ha d'informar amb urgència el professional sanitari en un termini màxim de 48 hores des del mesurament de la translucidesa nucal. En els casos de risc baix (< 1/1100), el termini es pot ampliar fins a cinc dies. Per emetre aquest resultat, s'ha d'utilitzar qualsevol sistema que garanteixi la confidencialitat de les dades.

A l'informe del resultat han de constar, com a mínim, les dades que figuren en l'annex 8. El professional sanitari o sanitària ha de facilitar a la gestant una còpia d'aquest informe. Les dades mínimes que han de constar en l'informe són les següents:

- Identificació del laboratori que fa el cribratge (nom, població, adreça, telèfon).
- Identificació (nom i cognoms, centre de treball) de l'obstetre/a o llevador/a sol·licitant.
- Identificació de la gestant: nom i cognoms, número d'identificació (CIP, DNI o altres).
- Edat de la gestant en la data probable del part. Opcionalment, a més, hi pot constar la data de naixement de la gestant.
- Data i edat gestacional (setmanes i dies) del dia de l'extracció de sang materna, que especifiqui que l'edat gestacional s'ha obtingut a partir de la mesura ecogràfica de la longitud cefalocaudal.
- Data de l'ecografia i mesura de la longitud cefalocaudal. Edat gestacional (setmanes i dies) en el dia de l'ecografia, derivada de la longitud cefalocaudal.
- Valor de fβ-hCG en ng/mL i la correspondència en MoM.
- Valor de PAPP-A en UI/ml i correspondència en MoM.
- Mesura de TN en mm i correspondència en MoM.
- Risc de síndrome de Down (1 entre n).
- Risc de síndrome d'Edwards/Patau (1 entre n).
- Comentari breu relatiu a la interpretació d'aquests riscos; per exemple, "risc baix" o bé "risc elevat, es recomanen estudis addicionals".
- Data de l'informe i signatura del responsable.
- Si l'informe és una còpia o bé si s'ha recalculat el risc, cal que hi constin tant la data de l'informe original com la data de la còpia o de l'esmena.
- Si falten dades en l'informe, s'hi ha de fer constar.

## 2.11 Bibliografia

Benn PA, Fang M, Egan JF, Home D, Collins R. Incorporation of inhibin-a in second-trimester screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2003 Mar;101(3):451-4.

Chitty LS, Altman DG, Henderson A, Campbell S. Charts of fetal size 2: head measurements. *Br J Obstet Gynecol.* 1994 Jan;101(1):35-43.

Cuckle HS, Arbuza S. Multimarker serum screening for chromosomal abnormalities. A: Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention and treatment. 5th ed. Baltimore: Ed. Milunsky; 2004. p. 795-835.

Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987 May;94(5):387-402.

Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, Hankins G, Berkowitz RL, Merkatz I, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Vidaver J, D'Alton ME. *Am. J. Obstetr Gynecol.* 2004; 191 (4); 1446-51.

Erickson JA, Ashwood ER, Gin CA. Evaluation of a dimeric inhibin-A assay for assessing fetal Down syndrome. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(4):415-20.

Kellner LH, Weiner Z, Weiss RR, Neuer M, Martin GM, Mueenuddin M, et al. Triple marker (alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, human chorionic gonadotropin) versus alpha-fetoprotein plus free-beta subunit in second-trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome: a prospective comparison study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1306-9.

Lambert-Messerlian GM, Canick JA. Clinical application of inhibin A measurement: prenatal serum screening for Down syndrome. *Semin Reprod Med.* 2004 Aug;22(3):235-42.

Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;118(2):223-36.

Loughna P, Chitty L, Evans T, Chudleigh T. Fetal size and dating: charts recommended for clinical obstetric practice. *Ultrasound.* 2009;17(3):160-6.

McRae AR, Gardner HA, Allen LC, Tokmakejian S, Lepage N. Outcome validation of the Beckman Coulter access analyzer in second trimester Down syndrome serum screening application. *Clin Chem.* Jan 2003;49(1):69-76.

Massé J, Summers A, Cherian G, Forest JC. Transportation of maternal serum specimens for screening for chromosomal aneuploidies: effect of seasonal variations, distance, and freezing on the stability of the biological markers. *Clin Biochem.* 2000;33:273-7.

Mc Gregor JA, Hastings C, Roberts T, Barrett J. Diurnal variation in saliva estriol level during pregnancy: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Jan;180(1 Pt 3):S223-5.

National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture approved standard. NCCLS Document 43-A4. 4th ed. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1998.

Neveux LM, Palomaki GE, Larivee DA, Knigh GJ, Haddow JE. Refinements in managing maternal weight adjustment for interpreting prenatal screening results. *Prenat Diagn.* 1996 Dec;16(2):1115-9.

NHS. National Down's Syndrome Screening Programme for England. National Specification for Risk Calculation Software and Guidance on Implementation. Disponible a: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/213163/16-NHS-Downs-syndrome-Screening-Service-Specification.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/213163/16-NHS-Downs-syndrome-Screening-Service-Specification.pdf) [2012]

Palomaki GE, Haddow JE. Maternal serum alpha-fetoprotein, age, and Down syndrome risk. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Feb;156(2):460-3.

Reddy UM, Mennuti MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol.* 2006 Jan;107(1):167-73.

Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. *Ann Clin Biochem.* 1990 Sep;27(Pt 5):452-8.

Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump-length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975 Sep;82(9):702-10.

Spencer K. The influence of different sample collection types on the levels of markers used for Down's syndrome screening as measured by the kryptor immunoassay system. *Ann Clin Biochem.* 2003;40:166-8.

Wald NJ, Kennard A, Hackshaw AK, McGuire A. Antenatal screening for Down's Syndrome. *J Med Screen.* 1997;4(4):181-246.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaww 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 Technol Assess.* 2003;7(11):1-77.

# Cribratge d'aneuploïdies mitjançant l'estudi del DNA fetal lliure



## 3.1 DNA fetal lliure en plasma matern

S'ha descrit la presència de DNA fetal lliure en plasma matern a partir de la cinquena setmana de gestació. La concentració de DNA fetal lliure augmenta significativament durant l'embaràs, se situa per sobre del 10% a partir de les 10 setmanes de gestació, tot i que hi ha una gran variabilitat. No obstant això, la concentració de DNA fetal lliure és variable i pot arribar a ser fins a un 20% del DNA total en sang materna. Després del part, el DNA fetal lliure desapareix de la circulació materna en poc temps (de 30 minuts a 2 hores).

L'origen del DNA fetal lliure en circulació materna és principalment placentari, probablement a causa de l'apoptosi de les cèl·lules trofoblàstiques (Bianchi, 2014).

## 3.2 Prova del DNA fetal lliure

Les tècniques no invasives per detectar aneuploïdies utilitzant DNA fetal lliure en sang materna (*cell free fetal DNA*, cffDNA) aporten uns avantatges importants en comparació del cribratge convencional, ja que comporten un descens en el nombre de proves invasives i, per tant, menys pèrdues fetals i molèsties físiques i psíquiques a les embarassades (Benn, 2015; Cuckle, 2015; Gil, 2014, Gratacos, 2014; Hudcová, 2014; Hui, 2013; Norton, 2015).

En aquest Protocol s'incorpora la detecció del DNA fetal lliure en sang materna com a prova de cribratge en dones embarassades que presentin un risc alt o intermedi en el cribratge del primer o segon trimestre, seguint les recomanacions de l'informe d'avaluació de tecnologies sanitàries publicat pel Ministeri de Sanitat, Seguretat Social i Igualtat el 2016 (Ministerio de Sanidad, Seguridad Social e Igualdad, 2016).

### 3.2.1 Sensibilitat i especificitat

Diversos estudis indiquen que la sensibilitat i l'especificitat per a les diferents anomalies cromosòmiques és variable; i els valors més elevats són per a la trisomia 21, amb xifres superiors al 99% (Taylor-Phillips *et al.*, 2016).

L'especificitat per a les trisomies 13 i 18 està per sobre del 99%; en canvi, la sensibilitat per a aquestes trisomies varia: és d'un 96,8% per a la trisomia 18 i d'un 92,1% per a la trisomia 13. Respecte als falsos positius, les dades publicades ens mostren uns valors del 0,08% per a la trisomia 21, del 0,15% per a la trisomia 18 i del 0,20% per a la trisomia 13 (Plaja, 2015), és a dir un 0,43% en total per a les tres trisomies.

### 3.2.2 Limitacions en la detecció del DNA fetal lliure

S'han descrit diferents fonts d'error en la detecció del DNA fetal lliure en sang materna:

- Quantitat insuficient de DNA fetal lliure en el plasma matern. La mínima fracció fetal ha de ser del 4% (Lutgendorf, 2013; Quezada, 2014). La fracció fetal pot estar reduïda entre altres factors pel sobrepès de la pacient, una edat gestacional precoç (< 10 setmanes) i l'administració d'heparina.

- Mosaïcisme placentari. Entre un 1-2% de les gestacions presenten un mosaïcisme placentari i, considerant que el DNA fetal lliure circulant té l'origen al trofoblast, hi ha un risc potencial de falsos positius.
- Condicions maternes. Alguns estudis han documentat que la presència d'un mosaic matern o d'un procés maligne poden donar resultats positius del cribratge, no deguts a la presència de trisomies. Haver rebut una transfusió abans de 12 mesos és una contraindicació d'aquest cribratge.
- Resultat indeterminat o no informatiu (1-6%): s'ha descrit un risc entre un 2 i un 3% d'anomalies cromosòmiques (trisomies i triploïdies) en aquests casos.

### 3.3 Indicacions de la prova del DNA fetal lliure

S'ofereix la prova del DNA fetal lliure en els següents grups de risc obtinguts en el cribratge combinat bioquímicoecogràfic del primer trimestre, o alternativament en el segon trimestre, s'ha d'oferir la prova del DNA fetal lliure, segons l'esquema següent:

- Risc alt (entre 1/10 i 1/250): es podrà triar entre la determinació de DNA fetal lliure i posterior confirmació diagnòstica en cas positiu, amb tècniques de QF-PCR i cariotip convencional o bé la realització directa d'una QF-PCR i cariotip convencional en líquid amniòtic (LA) o una mostra de vellositats corials (VC).
- Risc intermedi (entre 1/251 i 1/1100): s'ofereix la possibilitat de determinar el DNA fetal lliure i la confirmació diagnòstica posterior en cas positiu, amb tècniques de QF-PCR i cariotip convencional a partir d'una mostra de la LA o VC. La presència d'una anomalia ecogràfica o d'una TN augmentada per sobre del percentil 99 són contraindicacions del DNA fetal lliure
- Aneuploidia en gestació prèvia.

La implementació d'aquesta prova s'ha de fer de manera progressiva, d'acord amb les instruccions del Servei Català de la Salut, de manera que en una primera fase s'incorporarà la determinació del DNA fetal lliure de manera opcional per a les dones que presentin un risc entre 1/10 i 1/250.

### 3.4 Condicions d'obtenció i transport de la mostra de sang

L'extracció s'ha de realitzar en un tub especial (streck), que s'ha d'enviar al laboratori sense centrifugar.

La quantitat de mostra necessària per dur a terme la determinació del DNA fetal lliure és d'1 ml de plasma. És estable durant els cinc dies següents a l'extracció a temperatura ambient.

### 3.5 Tècniques de laboratori per determinar el DNA fetal lliure

El desenvolupament de les tècniques de seqüenciació massiva o *next generation sequencing* (NGS) han permès analitzar aquest DNA fetal lliure present en sang materna i, per tant, desenvolupar proves no invasives per detectar anomalies cromosòmiques numèriques, principalment dels cromosomes 13, 18 i 21, així com els cromosomes sexuals i determinades síndromes de microdeleció.

Hi ha diverses aproximacions per determinar la presència d'anomalies cromosòmiques numèriques.

- Recompte relatiu per seqüenciació de fragments de tots els cromosomes per després determinar el nombre de còpies de cromosomes determinats (13, 18, 21, per exemple) (Shotgun).
- Recompte relatiu amb determinació de regions situades en els cromosomes d'interès mitjançant matrius.
- Genotipatge i anàlisi de la distribució dels polimorfismes de nucleòtid únic (SNP) dels cromosomes estudiats en la mare i el fetus.



- Actualment també es pot fer aquesta determinació per PCR quantitativa, amb resultats similars a les tècniques NGS.

En aquest moment, no hi ha motius científics per optar per un dels mètodes de determinació esmentats, ja que els resultats finals de sensibilitat i especificitat són similars, però sí que hem de comentar que el darrer mètode no és apte per a embarassos que han tingut lloc per ovodonació ni per a gestacions múltiples.

A Catalunya, un 55% dels embarassos obtingut mitjançant tècniques de fertilització in vitro és per donació d'òcits.

### **3.6 Control de qualitat dels laboratoris de genètica per a la realització de la prova del DNA fetal lliure i QF-PCR**

Els indicadors proposats per als laboratoris que realitzin aquesta tècnica dins del programa de diagnòstic prenatal estarien basats en l'experiència en tècniques de citogenètica i biologia molecular i, especialment, en QF-PCR quantitativa. Són els següents:

1. Experiència mínima de 300 estudis de cariotip convencional o QF-PCR en mostres de líquid amniòtic o vellositats coriòniques anuals.
2. El percentatge de repeticions de l'extracció per falta de mostra hauria de ser inferior al 4%.
3. Ha de disposar d'una tècnica capaç d'analitzar el DNA fetal lliure per a embarassos obtinguts amb ovodonació.
4. El 95% dels informes s'han d'entregar en un període màxim de dos o tres dies des de la data d'extracció.
5. El punt de tall utilitzat per definir una gestació com de risc molt elevat per a les síndromes de Down i d'Edwards/Patau és superior a l'1/10 a terme (entre 1/2 i 1/9); de risc alt (entre 1/10 i 1/250); de risc intermedi (entre 1/251 i 1/1100) i de risc baix (inferior a 1/1100).
6. Els laboratoris han de participar en un programa de control de qualitat extern (EQUAS) i han de ser capaços de demostrar que els resultats són satisfactoris.
7. Entre el personal del laboratori hi ha d'haver un facultatiu o facultativa responsable de la determinació de DNA fetal lliure, que s'ha d'encarregar de la gestió del programa, de seguir els resultats tant dels falsos positius com dels negatius, de l'anàlisi de les dades i de l'enviament per a l'avaluació posterior del programa d'àmbit comunitari.
8. Hi ha d'haver una política documentada de com s'ha de dur a terme aquesta tècnica com a cribratge per a la síndrome de Down, d'Edwards/Patau, amb la descripció dels marcadors establerts com a òptims.
9. Els procediments intralaboratori de control de qualitat s'han de fer i han d'estar documentats.
10. El laboratori ha de participar en auditories multidisciplinàries en relació amb el cribratge per a la síndrome de Down i les altres dues anomalies cromosòmiques, en els àmbits local i regional.
11. Els laboratoris han de participar en la comissió de seguiment i avaluació del cribratge bioquímic del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.
12. L'avaluació dels resultats obtinguts s'ha de tenir en compte per renovar la contractació dels serveis sanitaris.

### **3.7 Sol·licitud de la prova del DNA fetal lliure**

Hi ha de constar la informació següent: (Vegeu l'annex 6.)

#### **Dades del professional sanitari o professional sanitària sol·licitant del DNA fetal lliure**

- Nom i cognoms (i signatura)
- Número de col·legiat/ada
- Telèfon de contacte
- Data de la sol·licitud
- Centre d'extracció (no ha de ser necessàriament el mateix que el sol·licitant)
- Data de l'extracció
- Centre sol·licitant (CAP, ASSIR, hospital, altres: especifiqueu-lo)

#### **Dades ecogràfiques**

- Data de l'ecografia
- Edat gestacional per ecografia (setmanes i dies)

#### **Dades de l'embaràs**

- Edat de l'extracció si la fecundació és per reproducció assistida
- Edat en el moment de l'extracció dels òvuls si la fecundació és per òvuls propis congelats
- Risc de síndrome de Down
- Risc de síndrome d'Edwards/Patau

### **3.8 Informe de resultats del DNA fetal lliure**

Els resultats s'haurien de tenir en un màxim de cinc dies laborables.

L'informe de resultats del DNA fetal lliure s'ha d'expressar de la manera següent:

Nivell de risc, seguint el model de la xarxa Europea de Qualitat dels tests genètics (EMQN) (Vegeu l'annex 10.)

### **3.9 Informació per al consentiment informat de la prova del DNA fetal lliure**

El cribratge prenatal d'anomalies congènites fetals, a Catalunya, es basa en la voluntarietat de la dona de participar en el protocol de cribratge i diagnòstic de les diferents anomalies congènites objecte del cribratge.

És per aquest motiu que és molt important que la gestant sigui informada de tots els procediments que inclou aquest cribratge abans de fer-li la primera prova.

La informació que se li ha de proporcionar a la dona ha de ser intel·ligible, comprensible, i alhora ha d'incloure informació exhaustiva sobre les proves i les actuacions possibles en funció dels resultats que es proporcionen en les diferents etapes del diagnòstic (Annex 15).

També és del tot necessari informar-la que pot decidir, després de cada resultat obtingut, si continua amb el procés d'obtenció del diagnòstic definitiu o no.

S'ha d'informar la gestant que la determinació del DNA fetal lliure és una eina més de seguiment de la gestació (Sachs, 2015) i que té les característiques següents:

- És una prova de cribratge i no diagnòstica. Els resultats positius han de confirmar-se mitjançant l'anàlisi de les trisomies 21, 18 i 13 amb una tècnica de QF-PCR i de cariotip convencional, en una mostra de vellositats coriòniques o de líquid amniòtic, depenent de les setmanes de gestació.
- S'han d'explicar els valors obtinguts i els possibles motius de resultats falsos positius o falsos negatius. És important conèixer que aquesta prova no detecta la totalitat de les trisomies cribades i, evidentment no detecta les altres anomalies cromosòmiques; les altres anomalies genètiques no cromosòmiques, ni altres defectes congènits no genètics.
- També s'han d'explicar les limitacions de la prova especificant que només es cribren unes anomalies concretes.
- Cal explicar la base de la tècnica que s'aplica i el perquè de la necessitat de fer-ho a partir d'una determinada setmana de gestació.
- Cal indicar el temps aproximat de resposta i com s'expressa el resultat de cada prova.
- Cal afegir que, si ens trobem davant d'una TN augmentada (> p 99), a la dona se li ha de donar l'opció d'un diagnòstic definitiu mitjançant la realització de procediments invasius i un estudi cromosòmic per micromatrius.
- S'ha d'incloure informació sobre les possibilitats que té de fer una IVE si els resultats mostren una anomalia cromosòmica i aquesta és la seva decisió (Llei 2/2010).

### 3.10 Bibliografia

Análisis de ADN fetal en sangre materna para la detección de trisomías 21, 18 y 13. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad, Seguridad Social e Igualdad, Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2016.

Benn P, Curnow KJ, Chapman S, Michalopoulo SN, Hornberger J, Rabinowitz M. An economic analysis of cell-free DNA non-invasive prenatal testing in the US general pregnancy population. *PloS One*. 2015;10(7):e0132313.

Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, Oliver K; CARE Study Group. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med*. 2014;370(9):799-808.

Borrell A. A new comprehensive paradigm for prenatal diagnosis. doi: 10.1002/uog.19035.

Cuckle H, Benn P, Pergament E. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy as a clinical service. *Clin Biochem*. 2015 Oct;48(15):932-41.

European Molecular Genetics Quality Network (EMQN).

Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Mar;45(3):249-66.

Gratacós E, Nicolaides K. Clinical perspective of cell-free DNA testing for fetal aneuploidies. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(3):151-5.

Hudecova I, Sahota D, Heung MM, Jin Y, Lee WS, Leung TY, et al. Maternal plasma fetal DNA fractions in pregnancies with low and high risks for fetal chromosomal aneuploidies. *PloS One*. 2014;9(2):e88484.

Hui L, Bianchi DW. Recent advances in the prenatal interrogation of the human fetal genome. *Trends Genet*. 2013 Feb;29(2):84-91.

Ley orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva de la interrupción voluntaria del embarazo.

Lutgendorf MA, Stollk A, Knutzen D M, Foglia LM. Noninvasive prenatal testing: limitations and unanswered questions. *Genet Med*. 2014;16(4):281-5.

Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini C, Brar H, Cuckle H. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1589-97.

Plaja A, Borrell A, Casals E, Figueres F, Del Campo M, De la Chica R, et al. Recomanacions per a l'aplicació clínica de l'estudi del DNA fetal en la sang materna per a la detecció d'aneuploïdies. *In vitro veritas*. 2015;16:1-3.

Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthmann OA, Madan J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau síndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Jan 18;6(1):e010002.

Quezada MS, Del Mar Gil M, Francisco C, Orosz G, Nicolaidis KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Sep;24.

Sachs A, Blanchard L, Buchanan A, Norwitz E, Bianchi DW. Recommended pre-test counseling points for noninvasive prenatal testing using cell-free DNA: a 2015 perspective. *Prenat Diagn*. 2015 Oct;35(10):968-71.

# 4 Diagnòstic d'aneuploïdies i altres alteracions cromosòmiques mitjançant procediments invasius

## 4.1 Biòpsia coriònica

La biòpsia coriònica consisteix en l'obtenció de vellositats coriòniques per a la realització d'una anàlisi citogenètica o molecular. Pot fer-se amb seguretat a partir de les 10 setmanes i, per tant, es pot aplicar a totes les gestants amb cribratge positiu del primer trimestre.

L'obtenció de la mostra es pot fer per dues vies:

- Transcervical: es pot utilitzar un catèter amb guia mal·leable i obtenir la mostra per aspiració o mitjançant una pinça fina semirígida. Només es practica fins a les 14 setmanes.
- Transabdominal: per aspiració mitjançant una agulla fina o amb un trocar fi i una pinça transabdominal. Es pot fer a partir de les 11 setmanes.
- L'elecció de la via i de la tècnica depèn de les setmanes de gestació, de la localització placentària i de l'experiència de l'operador. El risc de pèrdua fetal se situa al voltant del 0,22% (Plaja, 2015).

En la realització de la tècnica es recomana seguir les directrius publicades per Garcia-Posada el 2012 o Stergiotou el 2016. El document de consentiment informat recomanat per a la biòpsia coriònica és el que ha redactat la Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia específicament per a la biòpsia coriònica en l'apartat de procediments invasius.

La mostra de vellositat coriònica s'ha de mantenir en el medi de cultiu que faciliti el laboratori durant el transport al laboratori on s'ha de tractar.

Si hi ha alguna contraindicació per a la realització d'una biòpsia coriònica, l'estudi s'ha de fer en líquid amniòtic a partir de les 15 setmanes.

## 4.2 Amniocentesi

L'amniocentesi consisteix en l'extracció de líquid amniòtic mitjançant una punció percutània de l'abdomen matern fins al sac amniòtic per obtenir cèl·lules d'origen fetal aptes per a l'estudi cromosòmic. Pot fer-se amb seguretat a partir de les 15 setmanes de gestació. Aquesta tècnica es fa en gestants que per diferents motius no han tingut accés al cribratge del primer trimestre o en el context d'un cribratge seqüencial amb la mesura de la translucidesa nugal a les 13 setmanes i cribratge bioquímic del segon trimestre.

El risc de pèrdua gestacional associat a l'amniocentesi se situa al voltant del 0,11% (Plaja, 2015). En la realització de la tècnica es recomana seguir les directrius indicades a les guies en línia publicades (Cruz-Lemini, 2014). El document de consentiment informat recomanat per a l'amniocentesi és el que va redactar la Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia específicament per a l'amniocentesi en l'apartat de procediments invasius.

### 4.3 Cordocentesi

En la cordocentesi s'obté sang fetal a partir d'una punció percutània materna dirigida al cordó umbilical per obtenir cèl·lules aptes per al cariotip. És un procediment més difícil, que requereix més experiència de l'operador i que té un risc de pèrdua fetal del 2%. No es pot fer abans de les 18-19 setmanes; per tant, es reserva principalment per a les troballes d'anomalia fetal en l'ecografia de les 20 setmanes.

Les tècniques invasives necessiten l'obtenció de consentiment informat (Annex 12 i 13).

### 4.4 Condicions d'obtenció i transport de la mostra

A continuació s'especifiquen les condicions de recollida i de transport de les mostres de vellositats coriòniques i líquid amniòtic:

La quantitat de mostra per a l'obtenció de DNA necessària per fer l'estudi és, com a mínim, de 15-20 ml de líquid amniòtic o 15-20 mg de biòpsia coriònica. La tècnica d'obtenció del DNA ha de garantir la qualitat i quantitat suficients per poder fer l'estudi. És aconsellable fer sempre un estudi de QF-PCR previ per tal de descartar les anomalies cromosòmiques més freqüents i la contaminació materna.

Tots els cultius s'han d'establir en cabines de bioseguretat. S'ha de monitorar la temperatura, el diòxid de carboni i la humitat de les incubadores, que han de tenir alarma de diòxid de carboni i de temperatura. Si no es disposa d'un mecanisme de seguretat en cas de tallades de corrent, s'han de tenir incubadores connectades a dos circuits elèctrics diferents.

**Líquid amniòtic.** Idealment, s'han d'iniciar tres cultius independents que s'han de col·locar en incubadores separades (dos per estudi) i s'ha de conservar un tercer cultiu per si s'han de fer altres procediments.

**Biòpsia coriònica.** El cariotip es pot obtenir després d'un cultiu curt (directe o semidirecte) o d'un cultiu llarg de les vellositats coriòniques. En el primer cas, s'analitzen les cèl·lules del trofoblast i en el segon, les cèl·lules de l'interior de les vellositats. Idealment, s'han de tractar diversos fragments de la mostra.

El nombre de fallades d'obtenció de resultats (fallides de creixement i altres) no ha de superar el 2% de les mostres consecutives (cultiu llarg de vellositats coriòniques o líquid amniòtic), o el 10% (cultiu curt de vellositats coriòniques). En cas de fallada, se n'han de determinar les causes, s'han d'emprendre accions correctives i s'ha de documentar.

La quantitat de mostra per a l'obtenció de DNA necessària per fer l'estudi de QF-PCR és, com a mínim, d'1 ml de líquid amniòtic o 1 mg de biòpsia coriònica. Es considera adient qualsevol tècnica d'obtenció d'ADN. En cas que s'hagi demanat l'estudi del cariotip molecular, s'ha d'utilitzar una mostra addicional seguint el protocol descrit per a les mostres d'aquest tipus d'estudis.

#### Condicions de recollida de les mostres de líquid amniòtic

- Esterilitat
- Extracció de 15-20 ml
- Rebuig del primer mil·lilitre pel risc de contaminació materna
- Xeringa o tub de buit i recipient de transport no tòxics i estèrils
- Recipient de transport amb tap hermètic:
  - flascó de Roux
  - tub "universal" amb tap de rosca

- Identificació clara de la mostra (recipient ben etiquetat):
  - nom de la gestant i número de referència
  - data i hora
  - centre d'origen
- Transport en 24 hores com a màxim
- Transport a temperatura ambient
- Protecció contra temperatures extremes

### **Condicions de recollida de les mostres de vellositats coriòniques**

Les mostres de vellositats coriòniques s'han de transportar:

- en 24 hores com a màxim
- a temperatura ambient
- Protecció de temperatures extremes
- Selecció adequada de la mostra
  - > 15 mg
- Contenedor de recollida i transport estèril, no tòxic i amb tap de rosca
- Medi de recollida:
  - medi de cultiu (RPMI o altre) amb antibiòtic (Penistrepto)
  - preferentment fresc (24 hores)
  - conservat en nevera
  - temperat abans de la recollida
- Identificació clara de la mostra (recipient ben etiquetat)
  - nom de la gestant i número de referència
  - data i hora
  - centre d'origen

S'ha d'establir i documentar el sistema de transport i maneig de materials biològics respectant totes les regulacions vigents. S'ha d'establir la cadena de custòdia de les mostres i de la documentació que els acompanyi, les dades identificatives i la informació clínica necessària per interpretar els resultats.

Tota mostra ha d'anar acompanyada de les dades següents:

- Dades de la gestant.
- Nom del professional sanitari o professional sanitària sol·licitant.
- Adreça i telèfon del professional sanitari o professional sanitària per contactar-hi ràpidament.
- Indicació d'estudi cromosòmic.

- Resum de la història clínica i familiar, pedigrí en cas que sigui rellevant.
- Dades rellevants: documentació sobre anomalies cromosòmiques familiars, nom del laboratori on s'ha fet el cribratge, resultat del cribratge, alteracions ecogràfiques.
- S'ha de garantir la protecció de les dades i arxius (informatitzats i manuals) d'acord amb la legislació vigent.
- Cal conservar la documentació durant el període que s'hagi establert en les disposicions legals per als historials clínics; en les recomanacions de les societats de genètica, és habitual el període de vint anys (una generació). En qualsevol cas, se n'ha de garantir la conservació durant un període mínim de cinc anys, amb la destrucció posterior controlada i documentada.

L'estudi cromosòmic complet s'obté a partir del cariotip. També es pot aplicar a les mostres la QF-PCR, que permet el diagnòstic ràpid de les aneuploidies més freqüents. De fet, en el cas de la biòpsia coriònica és molt convenient efectuar simultàniament el cariotip i la QF-PCR sempre que es faci un sol cultiu, a fi de minimitzar les discrepàncies fetoplacentàries. Es pot obviar la QF-PCR si es porten a terme tots dos cultius, i tampoc no és necessària si es fa amb líquid amniòtic, tot i què és aconsellable per disminuir el temps de resposta a 24 hores.

Els resultats es lliuraran no més tard de 21 dies de la presa de mostra (tanmateix, pot haver-hi casos excepcionals de creixement lent a causa de les característiques intrínseques de l'espècimen).

Si és necessari fer estudis dels progenitors per tal d'ajudar a interpretar una anomalia fetal determinada, és molt recomanable que ho faci el mateix laboratori. S'han de poder verificar els resultats anòmals.

### **Conservació de preparacions i espècimens**

S'ha de guardar el material sobrant (pèl·let fixat) durant un període de tres anys.

S'han de conservar els espècimens tractats fins que s'hagi signat l'informe si hi ha remanent; s'ha de guardar el DNA almenys un any.

### **Control de qualitat dels procediments invasius**

Es recomanen uns requisits mínims que han de complir els operadors. Encara que no hi hagi un criteri establert de formació, la seqüència lògica de formació dels operadors és la següent:

Ha d'haver-hi un monitoratge intern individual durant un període de temps per als operadors acabats de formar, amb un seguiment de:

- Taxa de pèrdues fetals postprocediment.
- Èxit d'obtenció de mostra adequada després d'un o dos intents.
- Avaluació de la mostra quantitativa i qualitativa.
- Percentatge d'amniocentesi postbiòpsia coriònica indicada a causa de mostres de mala qualitat. Els requisits que s'estableixen per garantir un nivell mínim de qualitat són els següents:
  - Un mínim de 30 procediments previs de biòpsia coriònica per part de l'operador.
  - Un èxit superior al 90% en l'obtenció de mostra després d'un intent.
  - Una taxa de pèrdua fetal no superior a l'estàndard (0,11% per l'amniocentesi i 0,22% per la biòpsia coriònica).



## 4.5 Tècniques de laboratori per determinar el cariotip fetal

### 4.5.1 Cariotip convencional

#### Cultius cel·lulars

Tots els cultius s'han d'establir en cabines de bioseguretat. S'ha de monitorar la temperatura, el diòxid de carboni i la humitat de les incubadores, que han de tenir alarma de diòxid de carboni i de temperatura. Si no es disposa d'un mecanisme de seguretat en cas de talls de corrent, s'han de tenir incubadores connectades a dos circuits elèctrics diferents.

Líquid amniòtic. Idealment, s'han d'iniciar tres cultius independents, que s'han de col·locar en incubadores separades (dos per estudi) i s'ha de conservar un tercer cultiu per si s'han de fer altres procediments.

Biòpsia coriònica. El cariotip es pot obtenir després d'un cultiu curt (directe o semidirecte) o d'un cultiu llarg de les vellositats coriòniques. En el primer cas, s'analitzen les cèl·lules del trofoblast i en el segon, les cèl·lules de l'interior de les vellositats. Idealment, s'han de tractar diversos fragments de la mostra. El nombre de fallades d'obtenció de resultats (fallides de creixement i altres) no ha de superar el 2% de les mostres consecutives (cultiu llarg de vellositats coriòniques o líquid amniòtic) o el 10% (cultiu curt de vellositats coriòniques).

En cas de fallada, se n'ha de determinar les causes, s'han d'emprendre accions correctives i s'ha de documentar.

#### Conservació de preparacions i espècimens

S'han de conservar els espècimens tractats fins que s'hagi signat l'informe. S'ha de guardar el material sobrant (pèl·let fixat) durant un període de tres anys (Hastings, 2012).

#### QF-PCR

Aquesta tècnica no substitueix el cariotip però dona una ràpida aproximació de la presència de les trisomies 21, 18 i 13 objecte d'aquest cribratge. També poden informar sobre les aneuploïdies dels cromosomes X i Y.

La QF-PCR (reacció en cadena de la polimerasa quantitativa i fluorescent): cal que el laboratori tingui experiència en tècniques de citogenètica i biologia molecular i especialment de PCR quantitativa. Els procediments que s'han de seguir per obtenir resultats i elaborar dictàmens han de recollir les recomanacions de les guies de bones pràctiques promogudes per societats científiques acreditades (Hastings, 2012).

La QF-PCR és una tècnica basada en una reacció en cadena de la polimerasa, que consisteix en l'amplificació de seqüències genòmiques repetitives en tàndem (STR) específiques, localitzades en els cromosomes d'interès. S'analitza el nombre d'al·lels per cromosoma i la intensitat relativa fluorescent, i es permet així conèixer el nombre de cromosomes presents en cèl·lules fetals.

Pot quantificar el nombre de cromosomes 13, 18 i 21 presents en el fetus, i es permet el diagnòstic de les aneuploïdies d'aquests cromosomes i triploïdies, que formen part del cribratge prenatal d'anomalies cromosòmiques fetals de Catalunya.

És una prova molt ràpida i els resultats es tenen en 24-48 hores, fet que la fa molt útil.

L'inconvenient principal de la QF-PCR és que no detecta totes les anomalies cromosòmiques clínicament rellevants, detectables en un cariotip convencional o en un estudi de micromatrius de DNA. Tan sols detecta les més freqüents, com són les trisomies 21, 18 i 13. Per tant, és recomanable establir també un cultiu cel·lular de rescat, amb l'objectiu de realitzar un cariotip convencional o de micromatrius, si hi estigués indicat.

La QF-PCR permet una exactitud propera al 100% per detectar les aneuploïdies més freqüents. Es poden incloure més marcadors microsatèl·lits d'altres regions cromosòmiques per detectar regions cromosòmiques específiques d'interès.

#### 4.5.1.1 Indicacions de cariotip convencional i QF-PCR

1. Quan el resultat de la prova de DNA fetal lliure sigui de risc (positiu) per a les trisomies 13, 18 o 21. S'ha d'oferir la possibilitat de fer una prova invasiva (amniocentesi o biòpsia coriònica) per confirmar l'aneuploidia i se n'ha d'informar la gestant.
2. Quan el resultat del cribratge combinat bioquímicoecogràfic del primer o segon trimestres sigui de risc alt (entre 1/10 i 1/250) i la dona opti per fer una prova invasiva que permeti el diagnòstic de les tres trisomies objecte de cribratge prenatal a Catalunya.

La QF-PCR s'utilitza com a prova prèvia al cariotip i a la micromatriu, perquè permet detectar les anomalies cromosòmiques més freqüents i perquè detecta també si hi ha contaminació cel·lular materna. Un resultat patològic de QR-PCR previ a una micromatriu recomanarà cancel·lar la micromatriu i realitzar en el seu lloc un cariotip a partir d'un cultiu de *back-up*, per tal de possibilitar un correcte assessorament genètic.

#### 4.5.2 Micromatrius cromosòmiques

L'anàlisi genètica denominada *micromatriu cromosòmica* és un mètode basat en una hibridació de sondes de DNA de diversos loci distribuïts al llarg del genoma.

Hi ha dues tècniques de micromatrius: la primera és la hibridació genòmica comparada o comparativa (CGH), on competeixen un DNA de control i un DNA d'origen fetal i la segona, amb sondes d'un polimorfisme de nucleòtid simple (SNP). Aquesta tècnica combina les sondes d'oligonucleòtids amb les SNP (per detectar pèrdues d'heterozigosi). No és competitiva; compara la intensitat d'hibridació del DNA fetal amb un senyal de control determinat.

Aquesta tècnica té una resolució entre 10 i 1000 vegades superior a la del cariotip convencional i, com que no es necessita cultiu, els resultats s'obtenen molt més ràpidament (Wapner, 2012).

Detecta pèrdues i guanys en el genoma humà, però no detecta les reorganitzacions equilibrades.

La utilització d'aquesta tècnica en el diagnòstic prenatal d'anomalies congènites ha demostrat una capacitat de detecció superior en un 6-9% a la del cariotip convencional, quan la indicació és per malformacions fetals.

Per aquest motiu, en aquest Protocol es recomana utilitzar micromatrius per al diagnòstic prenatal d'anomalies congènites en situacions de risc molt alt.

Les micromatrius de CGH tenen dos paràmetres de qualitat molt importants:

1. Dispersió del senyal. Com més dispersió hi ha, menys fiabilitat.
2. Punts perduts. Mesura la quantitat de punts perduts per partícules de pols o altres microcontaminants.

Les micromatrius de SNP també tenen uns paràmetres de qualitat:

1. Dispersió dels senyals de SNP. Com més dispersió hi ha, menys fiabilitat.
2. Sorolls de fons de les sondes d'oligonucleòtids i de SNP. Com més dispersió hi ha, menys fiabilitat.
3. Variacions d'intensitat de fluorescència entre l'interval més alt i més baix.

La resolució recomanada és no inferior a 0,5 Mb, per tal de garantir la detecció de les variants patogèniques més freqüents.

Les micromatrius o microarrays són les variants en el nombre de còpies, que poden ser benignes, incertes (VOUS) i patogèniques. Les benignes no s'informen mai, les VOUS o les incertes només en cas d'anomalia eco-gràfica i després d'haver-ho discutit en el servei corresponent. Les patogèniques s'informaran sempre i quan la dona-parella vulguin informació sobre aquestes anomalies.

#### **4.5.2.1 Indicacions de micromatrius** (Suela, 2017) (Vanakker, 2014)

1. Quan el resultat del cribratge bioquímicoecogràfic del primer trimestre o del cribratge del segon trimestre sigui de risc molt alt (superior a 1/10), s'ha d'informar sobre la possibilitat de fer una prova invasiva per realitzar un estudi genètic mitjançant micromatrius. Abans s'ha de fer una QF-PCR.
2. Quan es detecti per ecografia una anomalia fetal, ja que quan el cariotip és normal la micromatriu és capaç de detectar una microdeleció o microduplicació patogènica en un 6-9% dels casos. En cas de cardiopatia, aquest percentatge s'incrementa fins al 12%.
3. Restricció de creixement intrauterí precoç (< 32 setmanes) i greu (< percentil 3).
4. Translucidesa nucal augmentada (> p 99 o 3,5 mm). Presenta un 5% de troballes addicionals al cariotip convencional.
5. Presència d'una deleció o duplicació en els progenitors o en un fill previ (no detectable pel cariotip), amb prou rellevància clínica i risc de transmissió i penetrància significativa.
6. *Exitus fetal in úter.*

### **4.6 Control de qualitat dels laboratoris de genètica**

#### **4.6.1 Per a la determinació de la QF-PCR**

Els indicadors proposats per als laboratoris que facin aquesta tècnica dins del programa de diagnòstic prenatal estarien basats en l'experiència en tècniques de citogenètica i biologia molecular i serien els següents (Hastings, 2012):

1. Experiència mínima de 300 estudis de QF-PCR anuals.
2. El 90% dels informes s'han d'entregar en un període màxim de quatre dies des de la data d'extracció.
3. Els laboratoris han de participar en un programa europeu de control de la qualitat extern (CEQAS) i han de ser capaços de demostrar que els seus resultats són satisfactoris.
4. Entre el personal del laboratori, hi ha d'haver un facultatiu o facultativa responsable de la determinació de la QF-PCR, que s'ha d'encarregar de la gestió del programa, de seguir els resultats tant dels falsos positius com dels negatius, de l'anàlisi de les dades i de l'enviament per a l'avaluació posterior del programa, ja que es tracta d'un programa de base poblacional.
5. Hi ha d'haver una política documentada sobre com s'ha de dur a terme aquesta tècnica amb la descripció dels marcadors establerts com a òptims.
6. Els procediments intralaboratori de control de qualitat s'han de fer i han d'estar documentats.
7. El laboratori ha de participar en auditories multidisciplinàries en relació amb la determinació d'anomalies congènites en els àmbits local i regional.

8. Els laboratoris han de participar en la Comissió de Seguiment i Avaluació del Cribratge Bioquímic del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.
9. S'ha de tenir en compte l'avaluació dels resultats obtinguts per renovar la contractació dels serveis sanitaris.

#### **4.6.2 Per a la determinació de micromatrius**

Els indicadors proposats per als laboratoris que emprin aquesta tècnica dins del programa de diagnòstic prenatal estarien basats en l'experiència en tècniques de citogenètica i biologia molecular i són els següents:

1. Experiència mínima de 300 estudis de micromatrius postnatsals o prenatsals anuals.
2. El 90% dels informes s'han d'entregar en un període màxim de quinze dies des de la data d'extracció.
3. Els laboratoris han de participar en un programa europeu de control de la qualitat extern (CEQAS) i han de ser capaços de demostrar que els seus resultats són satisfactoris. Per a les micromatrius realitzades per CGH, s'estableixen dos indicadors:
  - Dispersió del senyal  $< 0,2$  en un 90% de les mostres.
  - Percentatge de punts perduts inferior a l'1%.
  - Per les micromatrius basades en SNP, l'indicador seria similar a l'anterior.
  - Dispersió del senyal  $< 0,12$  en un 90% de les mostres.
4. Entre el personal del laboratori hi ha d'haver un facultatiu o facultativa responsable de la determinació de micromatrius, que s'ha d'encarregar de la gestió del programa, de seguir els resultats (tant dels falsos positius com dels negatius), de l'anàlisi de les dades i d'enviar-los per a l'avaluació posterior del programa d'àmbit comunitari.
5. Hi ha d'haver una política documentada de com s'ha de dur a terme aquesta tècnica amb la descripció dels marcadors que s'han establert com a òptims.
6. Els procediments intralaboratori de control de qualitat s'han de fer i han d'estar documentats.
7. El laboratori ha de participar en auditories multidisciplinàries en relació amb la determinació d'anomalies congènites en els àmbits local i regional.
8. Els laboratoris han de participar en la Comissió de Seguiment i Avaluació del Cribratge Bioquímic del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.
9. S'ha de tenir en compte l'avaluació dels resultats obtinguts per renovar la contractació dels serveis sanitaris.

#### **4.7 Sol·licitud d'estudis cromosomòmics per cariotip convencional o per micromatrius (annex 5)**

##### **Dades del professional sanitari o professional sanitària sol·licitant de micromatriu**

##### **Nom i cognoms (i signatura)**

- Número de col·legiat/ada.
- Telèfon de contacte.
- Data de la sol·licitud.

- Centre d'extracció (no ha de ser necessàriament el mateix que el centre que sol·licita la prova).
- Data de l'extracció.
- Centre sol·licitant (CAP, ASSIR, hospital, altres: cal especificar-los).
- Existència de consentiment informat específic per a aquesta prova.

### **Dades ecogràfiques**

- Data de l'ecografia.
- Edat gestacional per a l'ecografia (setmanes i dies).
- Troballa ecogràfica rellevant.
- Justificació de la sol·licitud.

## **4.8 Informe de resultats del cariotip convencional (annex 9)**

Els resultats s'han de lliurar no més tard de 21 dies des de la presa de mostra; tanmateix, pot haver-hi casos excepcionals de creixement lent a causa de les característiques intrínseques de l'espècimen. Si és necessari fer estudis dels progenitors per tal d'ajudar a interpretar una anomalia fetal determinada, és molt recomanable que ho faci el mateix laboratori. S'han de poder verificar els resultats anòmals.

## **4.9 Informe de resultats de micromatrius (annex 10)**

La interpretació i la selecció de les troballes que ha de contenir l'informe s'ha de fer d'acord amb criteris contrastats amb les societats científiques.

Els resultats es poden tenir en un màxim de quinze dies laborables si així ho permet la qualitat del DNA. S'han de fer tots els comentaris i recomanacions que es considerin oportuns, en funció del diagnòstic, seguint les recomanacions de l'Associació Europea de Qualitat (EQUA).

## **4.10 Bibliografia**

Cruz-Lemini M, Parra Saavedra M, Borobio V, Benassar M, Goncé A, Martínez JM, et al. Programa piloto de formació combinada en ecografia obstétrica y técnicas ecoguiadas basado en simulación. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44:727-31.

Garcia-Posada R, borobio V, Bennassar M, Illa M, Mula R, serès A, Soler A, Sanchez A, Borrell A. Biopsia corial transcervical: guía práctica. *Diagn Prenat.* 2012;23:2-10.

Hastings R, Howell R, Bricarelli FD, Kristoffersson U, Cavani S. General guidelines and quality assurance for cytogenetics. A common European framework for quality assessment for constitutional, acquired and molecular cytogenetic investigations. E.C.A. Permanent working group for cytogenetics and society. ECA—European Cytogeneticists Association Newsletter. 2012;29:7-25. Disponible a: [https://www.e-c-a.eu/files/downloads/Guidelines/E.C.A.\\_General\\_Guidelines\\_Version-2.0.pdf](https://www.e-c-a.eu/files/downloads/Guidelines/E.C.A._General_Guidelines_Version-2.0.pdf)

Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2175-84.

Wijnberger L, Van der Schouw YT, Christiaens G. Learning in medicine: chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.* 2000;20:241-46.

Stergioto I, Borobio V, Bennasar M, Goncé A, Mula R, Nuruddin M, Soler A, Borrell A. Transcervical chorionic villus sampling: a practical guide. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(8): 1244-51. doi: 10.3109/14767058.2015.1043261.

Suela J, López-Exposito I, Querejeta ME, Martorell R, Cuatrecasas E, Armengol L, et al.; Grupo de Diagnóstico Prenatal del INGEMM; Grupo de Genética Prenatal del Hospital Clínico San Carlos. Recommendations for the use of microarrays in prenatal diagnosis. *Med Clin (Barc)*. 2017 Apr 7;148(7):328.e1-328.e8.

Vanakker O, Vilain C, Janssens K, Van der Aa N, Smits G, Bandelier C, et al. Implementation of genomic arrays in prenatal diagnosis: the Belgian approach to meet the challenges. *Eur J Med Genet*. 2014;57(4):151-6.

# 5 Tècniques ecogràfiques per al diagnòstic prenatal d'anomalies congènites

## 5.1 Ecografia de primer trimestre i cribratge de cromosomaties

L'ecografia que es fa en el cribratge de primer trimestre té un paper cabdal en el diagnòstic prenatal, ja que, a més de descartar malformacions, incorpora un marcador ecogràfic, la translucidesa nucal (TN), en l'estimació del risc de síndrome de Down. A més és el millor mètode per datar la gestació ja que la mesura de la longitud craneo-caudal (LCC) o crown-rump length (CRL) en l'ecografia de primer trimestre és el mètode més exacte en la datació. D'aquesta manera l'ecografia de primer trimestre adquireix un paper central en el cribratge prenatal de cromosomaties. Perquè la mesura de la TN sigui adequada s'han de complir uns requisits en relació a l'aparell a utilitzar, el temps d'exploració necessari, la preparació de l'ecografista i la metodologia emprada. En els embarassos múltiples s'ha d'establir la corionicitat, ja que només es pot establir de manera fiable en el primer trimestre.

El test combinat de primer trimestre consisteix en la determinació en sèrum matern de la f $\beta$ -hCG (fracció  $\beta$  lliure de la gonadotropina coriònica) i de la PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A) entre les 8-13,6 setmanes de gestació, conjuntament amb la mesura ecogràfica de la TN, en el període gestacional comprès entre les 11,2-13,6 setmanes.

### 5.1.1 Requisits per a l'ecografia del primer trimestre

Perquè la mesura de la TN sigui adequada s'han de complir uns requisits en relació a l'aparell a utilitzar, el temps d'exploració necessari, la preparació de l'ecografista i la metodologia emprada.

L'equip ecogràfic que s'ha d'utilitzar en l'ecografia del primer trimestre ha de ser de gamma mitjana-alta, i ha de disposar de la possibilitat de recuperar imatges prèvies (*cine-loop*) i de prendre mesures amb una precisió de dècimes de mil·límetre. El temps d'exploració assignat ha de ser com a mínim de 20-30 minuts (Guia de l'Ecografia de primer trimestre i Recomanacions per l'organització d'una unitat d'ecografia obstètrica) Secció d'Ecografia i Medicina Fetal del SCOG:

- 20 minuts per realitzar l'ecografia
- 25 minuts si es realitzen a més marcadors secundaris i/o estudi d'uterines
- 30 minuts si també es calcula i s'informa del resultat del cribratge.

L'ecografia de primer trimestre l'han de fer ecografistes formats en l'ecografia de primer trimestre seguint les directrius de la Fetal Medicine Foundation (FMF).

### 5.1.2 Ecografia del primer trimestre i edat gestacional

Es programa la primera exploració ecogràfica a les 11,2-13,6 setmanes per amenorrea. Si hi ha sospita de patologia (metrorràgia, sospita d'embaràs ectòpic, data de l'última regla dubtosa o desconeixuda, patologia materna, etc.), és recomanable fer una ecografia precoç (8-10 setmanes). En l'ecografia del primer trimestre es determina l'edat gestacional, el nombre de fetus, la vitalitat, es mesura el marcador ecogràfic de la TN i es fa un

estudi anatòmic precoç. En els embarassos múltiples s'ha d'establir la corionicitat, ja que només es pot establir de manera fiable en el primer trimestre. Es mesura la LCC en un tall sagital fetal. Per homogeneïtzar el mètode de datació de la gestació, s'ha acordat adoptar la taula de LCC de Robinson i Fleming (1975) adaptada pel British Medical Ultrasound Society (BMUS) i expressada per la fórmula següent:  $8.052 \times (CRL \times 1.037)^{1/2} + 23.73$  (Chudleigh, 2011) com a valors de referència per a tots els centres. Si la LCC és inferior a 45 mm, que correspon a 11,2 setmanes de gestació, s'ha de tornar a citar la gestant per mesurar la TN més endavant. Si la LCC és superior a 80 mm, corresponent a 13,6 setmanes i no s'ha fet l'extracció de sang per a l'anàlisi dels paràmetres bioquímics, s'ha d'aplicar un mètode cribratge de la síndrome de Down del segon trimestre.

### 5.1.3 Translucidesa nual (TN)

#### a) Mesura de la TN (translucidesa nual)

Donat que la TN és el marcador amb més impacte en el cribratge combinat de primer trimestre, és imprescindible la obtenció d'una mesura de TN òptima, seguint les recomanacions de la Fetal Medicine Foundation (FMF).

- Utilitzar un aparell d'ecografia d'alta resolució.
- Disposar d'un mínim de 10 minuts per la mesura de la TN.
- Obtenció de mesura LCC entre 45 i 84 mm.
- Tall sagital del fetus. Aquest tall està definit per la presència de la punta ecogènica del nas i la forma rectangular de la part anterior del paladar, el diencèfal translúcid al centre i la membrana nual posteriorment. Desviacions menors del pla exacte de la línia mitjana poden causar la no visualització de la punta del nas i la visibilitat del procés zigomàtic del maxil·lar.
- Ampliació de la imatge fins que cap i tòrax ocupin tota la pantalla.
- Fetus en posició neutra, amb el cap en línia amb la columna vertebral. Quan el coll fetal està deflexionat la mesura pot augmentar falsament mentre que en flexió del coll es pot disminuir falsament.
- Mesura de la TN:
  - Cal·lipers s'han de col·locar entre la vora externa del teixit tou i la vora interna de la pell
  - S'ha de mesurar la part més ampla de la TN
  - S'han de realitzar 3 mesures i utilitzar-ne la superior de les 3 mesures (valorades en dècimes de mil·límetre)
  - Diferenciar la pell fetal de l'amnios
- En un 5% de casos el cordó umbilical pot situar-se al voltant del coll, el que pot produir un fals increment en la mesura de la TN. En aquests casos cal mesurar la TN per sobre i sota del cordó umbilical i utilitzar la mitja de les 2 mesures.

S'ha de guardar la imatge en suport electrònic o en paper fotogràfic.

### 5.1.4 Altres marcadors ecogràfics

Els marcadors ecogràfics d'anomalies cromosòmiques no són pròpiament alteracions estructurals fetals, sinó que són signes fenotípics o hemodinàmics que s'observen més sovint en els fetus aneuploides, però que també són presents en la població sana. A més de la TN, i com a marcadors ecogràfics del primer trimestre, però de segona línia, s'han descrit l'os nasal, el conducte venós i el flux tricúspide, però no estan validats per aplicar-los a la població general, de manera sistemàtica.



### 5.1.5 Estudi anatòmic fetal precoç

L'ecografia del primer trimestre ha d'incloure l'estudi de la morfologia bàsica del cap, el tronc i les extremitats fetals, per al cribratge d'anomalies greus potencialment visibles en aquest període gestacional. De tota manera, l'estudi anatòmic fetal s'ha de completar en tots els casos durant l'ecografia de les 20 setmanes.

### 5.1.6 Actuacions en funció de la translucidesa nucal

Immediatament després de l'ecografia, s'han d'introduir en línia les dades ecogràfiques LCC i TN al laboratori de bioquímica, per al càlcul del risc de les trisomies 21 i 18-13. Les gestacions amb una TN superior al percentil 99 del mateix centre o –en absència de corbes pròpies– superior a 3,5 mm (Borrell, 2006), han d'entrar en el protocol d'augment de la TN augmentada. Aquest protocol consisteix bàsicament en:

- a) QF-PCR i micromatrius en vellositats coriòniques o líquid amniòtic, com a pas previ.
- b) Ecografia morfològica detallada a les 12-13 setmanes.
- c) Ecocardiografia fetal precoç per descartar una cardiopatia a les 13-16 setmanes.
- d) Avaluació morfològica i medicació del plec nucal a les 20 setmanes.

En cas de persistència de la TN augmentada, cal sol·licitar serologies per descartar malalties infeccioses i valorar la realització d'altres estudis moleculars (síndrome de Noonan).

### 5.1.7 Translucidesa nucal en gestacions múltiples

En les gestacions gemel·lars de bessons bicorials, es calcularà un risc per cada fetus en funció de la seva TN, després d'aplicar els factors de correcció dels marcadors bioquímics. En gestacions de bessons monocorials, donat que són monozigòtics, hi ha un únic risc calculat a partir de la mitjana de les dues TN. En les gestacions trigeminals o de més alt ordre, no hi ha perspectives de poder-hi aplicar els marcadors bioquímics. El cribratge es fa combinant la TN i l'edat materna.

L'edat gestacional en la gestació múltiple es calcula a partir de la LCC superior, per evitar una subestimació de l'edat gestacional en cas de creixement restringit.

## 5.2 Control de qualitat per l'ecografia del primer trimestre

Així com en l'àmbit dels laboratoris de Bioquímica es realitzen controls de qualitat per mantenir la fiabilitat dels resultats analítics, en canvi a nivell de centres d'ecografia, no existeix en aquest moment un sistema de registre i avaluació sistemàtica de TNs, ni hi ha un programa d'avaluació de la qualitat d'aquestes mesures. El fet que la TN sigui el marcador amb més pes específic en l'estimació del risc de síndrome de Down, reforça la conveniència d'establir un programa de control de qualitat de la TN, basat en una auditoria periòdica de les mesures de la TN realitzades per ecografistes amb formació adequada, validant així la seva competència pràctica.

El control de qualitat de la mesura de la TN es sustenta en la necessitat de garantir l'excel·lència, l'homogeneïtat, i l'equitat del cribratge prenatal d'anomalies congènites, sigui quin sigui el lloc de Catalunya on es realitzin les ecografies, per tal que es pugui considerar correctament gestionat el cribratge de cromosomopaties del Protocol de Diagnòstic Prenatal d'anomalies congènites del Departament de Salut.

## 5.2.1 Certificació de la Fundació de Medicina Fetal (FMF)

### 5.2.1.1 El model de formació on-line de la FMF

La Fetal Medicine Foundation o Fundació de la Medicina Fetal (FMF) és una organització sense ànim de lucre registrada al Regne Unit el 1995, que té com a objectiu millorar la salut de les gestants i dels seus nadons a través de la recerca i la formació d'especialistes en Medicina Fetal.

El seu fundador és el professor Kypros H. Nicolaides, que va ser qui va definir la TN com a marcador ecogràfic de la síndrome de Down el 1994 i qui més ha treballat en els criteris d'estandardització del mesurament de la TN i en la implementació d'un sistema de control de qualitat. La FMF, amb el suport d'un grup d'experts internacionals, ha elaborat un programa de formació per als professionals sanitaris, que inclou una sèrie de certificats de competència en diferents àrees de la medicina fetal, i organitza un congrés anual sobre medicina fetal. Tot i que Nicolaides té responsabilitats clíniques i acadèmiques al King's College Hospital i al University College Hospital de Londres, ha estat en el marc de la FMF on s'ha definit el model de formació d'ecografistes i de control de la qualitat de la TN. Aquest ha estat el model que els serveis nacionals de salut europeus i la *Nuchal Translucency Quality Review* (NTQR) dels Estats Units han adaptat al seu entorn.

La FMF considera que l'ecografia constitueix en l'actualitat la pedra angular de l'atenció obstètrica moderna i, en conseqüència, s'ha proposat que els ecografistes tinguin una formació adequada i que, un cop s'hagin assolit uns alts estàndards, es mantinguin mitjançant la formació continuada i un sistema de control de la qualitat. Amb aquests objectius, la FMF ha desenvolupat un procés de formació integral, de suport i auditoria de l'aplicació correcta de molts aspectes de la medicina fetal, el més important dels quals és el mesurament de la TN.

Els certificats FMF de competència s'atorguen a aquells ecografistes que han participat en un curs teòric "on-line" i que han presentat unes imatges correctes de les exploracions pertinents. El certificat de competència en TN, que va ser el primer que la FMF va desenvolupar, s'atorga després de fer el curs on-line sobre l'ecografia 11,2-13,6 setmanes i de presentar 3 imatges digitalitzades de TNs. Fins a l'actualitat, aquest curs "on-line" ha estat realitzat per més de 56.000 ecografistes de 194 estats diferents.

La gran acceptació internacional que ha tingut el curs de la FMF, l'autoritat mundial en matèria de la TN i cribratge de la síndrome de Down del seu fundador el Prof. Kypros Nicolaides, la gratuïtat i l'existència d'una traducció al castellà, són bones raons per optar per aquesta eina de formació ja avalada internacionalment.

### 5.2.1.2 Procediment d'obtenció de la certificació de la FMF

La FMF ha establert un procés de formació on-line i gratuït per certificar la competència en la mesura de la TN, que consisteix en una part teòrica i una part pràctica. La part teòrica consisteix en un curs on-line titulat "L'ecografia de les 11-13 setmanes" <http://www.fetalmedicine.com/fmf/online-education/01-11-136-week-scan/> al qual poden accedir tots els professionals que s'hi registrin. Un cop completat el curs teòric cal enviar 3 imatges amb la mesura correcta de la TN.

Aquest curs "on-line" explica tots els objectius de l'ecografia fetal del primer trimestre i té un contingut actualitzat i amb rigor científic. Està disponible en 20 idiomes (inclòs el castellà). Té una durada aproximada de 3 hores, amb unes preguntes d'autoavaluació al final. No cal completar-ho en una sola sessió i es pot reprendre les vegades que es vulgui.

El curs conté els apartats següents:

- Diagnòstic de les anomalies cromosòmiques
- Amniocentesi i biòpsia corial
- Edat materna

- Translucidesa nucal
- Freqüència cardíaca fetal
- Bioquímica sèrica materna
- Cribratge combinat
- Nous marcadors ecogràfics: os nasal, angle facial, flux ductus venós, flux tricuspidi
- Ecografia del segon trimestre
- Augment de la translucidesa nucal
- Estudi anatòmic precoç
- Gestacions gemel·lars
- Cribratge de preeclàmpsia

Com a material de suport hi ha un llibre en format PDF, també gratuït i traduït a 17 idiomes (inclòs el castellà): "L'ecografia a les 11,2-13,6 setmanes" escrit per Kypros H.Nicolaidis i traduït pel Dr. Orlando Falcón.

### **5.2.1.3 Format i validesa a Catalunya de la certificació de la FMF**

Per simplificar el procés de formació en el mesurament de la TN durant l'ecografia de les 11,2-13,6 setmanes, homogenitzar-ne els continguts internacionalment, i que aquesta estigui tan actualitzada com sigui possible, considerem el curs en línia de la FMF com el mètode òptim de formació teòrica. La part pràctica, que consisteix en l'avaluació externa dels paràmetres clau en tres imatges de TN, que s'han d'enviar per Internet a la FMF, la considerem una garantia sòlida d'imparcialitat.

Els requisits que es recomanen per formar part del procediment de control de qualitat de l'ecografia de primer trimestre són:

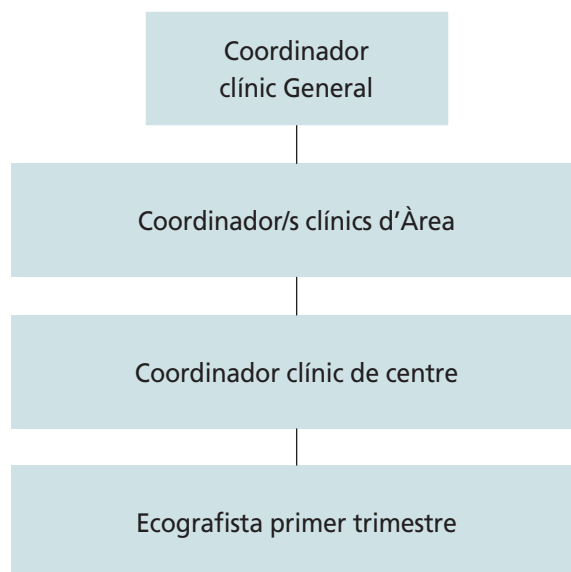
1. Tenir el títol de competència en TN de la FMF, part teòrica i pràctica amb posterioritat a l'any 2009.
2. Enviar aquest document al Servei de Salut Maternoinfantil de la Secretaria de Salut Pública del Departament de Salut.

### **5.2.1.4 Estructura organitzativa**

El cribratge d'anomalies cromosòmiques s'ha estructurat territorialment a Catalunya a partir de cada un dels laboratoris que realitza la bioquímica del cribratge, amb un coordinador o coordinadora de laboratori per cadascun dels laboratoris de bioquímica.

Per al control de qualitat i la presa de decisions de la part clínica del cribratge, la coordinació clínica s'organitza a tres nivells:

1. Un coordinador clínic o coordinadora clínica general.
2. Un coordinador clínic o coordinadora clínica d'àrea: per a cada un dels laboratoris del cribratge (que poden ser més d'un quan la dispersió de l'àrea ho aconselli).
3. Un coordinador clínic o coordinadora clínica de centre: per a cada centre on es facin ecografies.



Les funcions del **coordinador clínic o coordinadora clínica general** és coordinar tot el procés de control de qualitat de la TN i la supervisió per implementar el Protocol de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites junt amb el coordinador o coordinadora general de laboratoris o el/la responsable del Servei de Salut Materno-infantil del Departament de Salut.

La funció del **coordinador clínic o coordinadora clínica d'àrea** és avaluar semestralment els resultats dels paràmetres de control de qualitat de cada un dels ecografistes que fan ecografies del primer trimestre en l'àrea d'influència d'un laboratori determinat; registrar el nombre d'ecografistes no avaluables a causa d'un nombre insuficient de mesuraments de TN durant el semestre avaluat, el nombre d'ecografistes sense certificació, i comunicar als coordinadors de cada centre d'ecografia de la seva àrea els resultats dels ecografistes del seu centre. Per tant, també ha de notificar les desviacions detectades en els ecografistes de cada centre determinat, així com les mesures proposades per corregir-les.

El coordinador clínic o coordinadora clínica d'àrea ha de treballar preferentment amb el programari i la base de dades que cada laboratori utilitzi per estimar els riscos de síndrome de Down i d'Edwards/Patau, ja sigui SsdwLab (Roche), LifeCycle (Perkin-Elmer) o qualsevol d'altre. El coordinador o coordinadora del laboratori li ha de donar accés a les dades que calguin per controlar la qualitat de la TN; i si no és possible, li ha de facilitar el fitxer que contingui aquestes dades.

La funció del **coordinador o coordinadora de centre** és vehicular les avaluacions efectuades pel coordinador o coordinadora d'àrea a cada un dels ecografistes del centre i implementar les mesures correctores en cas que es detecti una desviació.

### 5.2.1.5 Comissió de Control de Qualitat de l'ecografia de primer trimestre (CQE)

La Comissió de control de qualitat del Protocol de cribatge prenatal d'anomalies congènites està formada per tots els coordinadors clínics d'àrea corresponents als laboratoris de bioquímica i pel coordinador/a clínic/a general.

La CQE tindrà principalment la funció d'implementació i fer el seguiment del control de qualitat en la TN. També ha de considerar si el control de qualitat ecogràfic s'ha d'ampliar a algun altre paràmetre ecogràfic, com podria ser la LCC, una mesura determinant en el cribatge bioquímic-ecogràfic de primer trimestre, ja que és el que determina l'edat gestacional. I finalment ha de vetllar per l'optimització de l'aplicació clínica del diagnòstic prenatal d'anomalies congènites.

El procediment de coordinació entre aquesta comissió i el Servei de Salut Maternoinfantil del Departament de Salut serà mitjançant la celebració de reunions anuals, les quals aplegaran tots els coordinadors clínics d'àrea, el coordinador clínic general i el responsable del Servei de Salut Maternoinfantil.

### 5.2.1.6 Mètode d'avaluació

Per cada ecografista, es calcularan els valors següents, a partir d'un valor mínim de 30 TN:

- La mediana dels MoM de la TN (valors correctes de 0,90-1,10 MoM).
- La desviació estàndard dels logaritme decimal-MoM de la TN (valors correctes de 0,08-0,13).
- La mediana dels MoM per als intervals successius de 5 mm de la longitud craniocaudal (LCC), com a indicador del pendent (valors correctes de 0,90-1,10 MoM).
- Gràfica CUSUM (Suma Acumulada de desviacions entre els valors observats i els esperats) dels logaritme decimal-MoM configurat per detectar les desviacions de 0,10 MoM.

En el càlcul d'aquests paràmetres s'han d'excloure els valors extrems de la TN (valors inferiors a 0,1 mm i superiors a 4 mm), per evitar falses desviacions, o falses alarmes en el cas del CUSUM, quan el nombre de TN avaluat és baix.

També s'ha de registrar el percentatge d'ecografistes no avaluables per nombre insuficient de TN durant el semestre avaluat i el percentatge d'ecografistes sense certificació.

Per poder fer aquesta avaluació, el coordinador clínic o coordinadora clínica d'àrea ha de disposar de:

- Una llista dels centres d'ecografia que envien les TN al laboratori en qüestió.
- Una llista dels coordinadors clínics de cada centre.
- Una llista dels ecografistes de cada centre.
- Resultats dels paràmetres de control de qualitat de cada ecografista i el nombre d'ecografies efectuades durant el període avaluat, en cas de no tenir accés al programari del cribratge del laboratori.

En el cas d'ecografistes que no hagin dut a terme 30 ecografies durant un semestre, s'ha d'ampliar el període d'avaluació a un any per intentar arribar a les 30 mesures necessàries per valorar correctament el control de qualitat; si, tot i això, no s'aconsegueixen reunir 30 mesures s'han de considerar no avaluables.

El paràmetre més important que serveix per prendre decisions és la mediana dels MoM. Implementar un CUSUM prospectiu, seria de gran ajuda perquè avisaria de les desviacions abans que els controls retrospectius. Els altres dos paràmetres restants són: la desviació estàndard i la mediana dels MoM pels diferents intervals de LCC, que s'han de considerar uns paràmetres orientatius.

En funció del resultat de la mediana dels MoM, s'ha de classificar l'ecografista en un dels grups següents:

- **Bandera verda:** mediana dels MoM de 0,9-1,1. S'ha d'informar del resultat dels altres paràmetres per confirmar la idoneïtat de les mesures o possibles aspectes de millora. Se n'ha de fer una nova avaluació en finalitzar el semestre següent.
- **Bandera groga:** mediana dels MoM de 0,71-0,89 o de 1,11-1,29. S'ha de notificar al coordinador o coordinadora ecografista de centre perquè ho faci saber a la persona interessada. Se n'ha de fer una nova avaluació en tres mesos.
- **Bandera vermella:** mediana dels MoM de  $< 0,71$  o  $> 1,29$ , que es consideren inacceptables. S'ha de notificar al coordinador o coordinadora ecografista de centre perquè ho faci saber a la persona interessada. Se

n'ha de fer una nova avaluació en tres mesos. Totes les mesures de la TN que faci les ha de supervisar una supervisora o supervisor designat pel coordinador o coordinadora de centre.

- **No evaluable:** menys de 30 mesures durant el semestre o l'any avaluat. S'han de comentar els resultats dels paràmetres perquè serveixin com a orientació.

El coordinador clínic o coordinadora clínica d'àrea ha de remetre els resultats de tots els ecografistes de cada centre al coordinador clínic o coordinadora clínica de centre, així com les accions recomanades per corregir les desviacions.

Els ecografistes amb bandera verda i/o algun període amb bandera groga o vermella que s'hagin autocorregit en les avaluacions posteriors, es mantindran en actiu.

La CQE ha d'avaluar els casos amb resultats persistents en groc o vermell per preparar les accions que consideri oportunes.

Idealment s'ha de fer la gràfica CUSUM del logaritme decimal-MoM de la TN de forma prospectiva per a cada ecografista. Si no és possible fer-ho de forma prospectiva, es pot fer retrospectivament al final de cada semestre. Calen un mínim de 40 TN per considerar la gràfica CUSUM correctament evaluable, i amb un nombre inferior de mesures la gràfica s'ha de considerar orientativa.

### 5.3 Ecografia morfològica del segon trimestre

L'objectiu principal de l'ecografia morfològica de les 20 setmanes és l'estudi de l'anatomia fetal, tot i que també es poden valorar els marcadors d'anomalia cromosòmica. L'aplicació dels marcadors d'anomalia cromosòmica del segon trimestre ha de considerar que la majoria de les gestants de 20 setmanes ja han completat el procés de cribratge d'anomalies cromosòmiques basat en el cribratge bioquímicoecogràfic del primer trimestre, o alternativament el cribratge bioquímic del segon trimestre i eventualment la prova de DNA fetal lliure en sang materna.

#### 5.3.1 Datació en el segon trimestre

En alguns casos, la gestant es presenta després de la setmana 14 i, per tant, ja no es pot datar la gestació utilitzant la LCC; així, quan la primera ecografia es faci a partir de les 15 setmanes cal datar la gestació mitjançant el diàmetre biparietal (DBP). Com a valors de referència, s'utilitzen els de Chitty *et al.* (1994).

#### 5.3.2 Estudi anatòmic fetal

L'estudi anatòmic fetal que cal dur a terme a les 20 setmanes (entre les 19 i les 22 setmanes) es basa en l'examen exhaustiu de l'anatomia fetal per tal d'identificar possibles anomalies estructurals aïllades o múltiples. El fet de diagnosticar-les permet plantejar-ne un maneig adequat, que pot incloure des del tractament intrauterí fins a la interrupció de la gestació. A causa que en l'actualitat el termini legal d'interrupció de la gestació per a malformacions no letals són les 22 setmanes, aquesta ecografia s'ha de fer amb temps suficient d'aquesta edat gestacional.

Els paràmetres per estudiar han d'incloure aspectes biomètrics per avaluar el creixement i la concordança amb l'edat gestacional, així com l'estudi anatòmic de cadascun dels òrgans i sistemes fetals, seguint les recomanacions de la secció d'ecografia de la Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia, que ha editat un document en què estableix un temps recomanat de 25-30 minuts per fer l'ecografia morfològica i un informe tipus per utilitzar en aquesta exploració.

La troballa d'una anomalia estructural, a causa de la possible associació amb alteracions cromosòmiques, farà que sigui recomanable la realització d'un estudi de micromatrius, habitualment mitjançant amniocentesi o per cordocentesi en casos excepcionals.

### 5.3.3 Marcadors d'anomalia cromosòmica

Hi ha dues consideracions prèvies a l'aplicació clínica dels marcadors ecogràfics del segon trimestre. En primer lloc, cal constatar que la sensibilitat del cribratge combinat del primer trimestre (amb la prova del DNA fetal lliure) és més alta que la dels marcadors ecogràfics del segon trimestre. En segon lloc, cal tenir en compte que la prevalença d'anomalies cromosòmiques no identificades a les 20 setmanes s'ha reduït considerablement a causa del cribratge previ i, per tant, el valor predictiu dels marcadors ecogràfics també disminueix. Per això i, atesa la sensibilitat i especificitat elevades de la prova de DNA fetal lliure en sang materna per detectar anomalies cromosòmiques, no està indicat l'estudi de marcadors ecogràfics del segon trimestre en dones que tinguin la determinació de DNA fetal lliure (Salomon, 2017). Per aplicar correctament el cribratge seqüencial, cal partir del risc estimat en cribratges previs i modificar-lo en funció dels resultats nous. D'aquesta manera, s'evita un augment excessiu dels falsos positius i, en conseqüència, de tècniques invasives, amb els costos que té tant econòmics com de pèrdues fetals (Agathokleous, 2013).

Els marcadors d'anomalia cromosòmica del segon trimestre que cal considerar són els següents:

- a) Focus hiperecoic cardíac.
- b) Ventriculomegàlia superior o igual a 10 mm.
- c) Translucidesa nucal igual o superior a 6 mm abans de la setmana 22.
- d) Intestí hiperecoic (similar a l'os).
- e) Ectàsi pièlica superior o igual a 5 mm, unilateral o bilateral.
- f) Fèmur curt (inferior al percentil 5).
- g) Húmer curt.
- h) Artèria subclàvia dreta aberrant.
- i) Hipoplàsia de menys de 2,5 mm o absència d'os nasal.

Els marcadors ecogràfics del segon trimestre en presentació aïllada no constitueixen indicació de procediment invasiu, sinó que es recomana modificar el risc estimat prèviament (resultat del cribratge del primer o del segon trimestre o de l'edat materna) mitjançant les raons de versemblança (RV) o "likelihood ratios" positives i negatives corresponents als marcadors presents i absents respectivament (taula 1).

La troballa de múltiples marcadors ecogràfics en el mateix fetus augmenta exponencialment el risc de trisomia en funció del nombre de marcadors presents i absents. Cal multiplicar el risc previ per l'LR positiu dels marcadors presents i RV negativa dels absents. Per facilitar-ne el càlcul, és possible utilitzar la calculadora publicada per Agathokleous o les disponibles a app o webs (2013).

Si l'ecografia del segon trimestre demostra l'absència dels marcadors, hi ha una disminució del risc de la Síndrome de Down; per tant cal recalculer el risc multiplicant el previ x 0,13 (Agathokleous, 2013).

En funció del risc final obtingut, aplicarem l'algoritme de l'Annex 1.

### 5.3.4 Marcadors ecogràfics i cribratge bioquímic del segon trimestre

El procés que cal seguir en les gestants a qui s'ha fet un cribratge bioquímic del segon trimestre és similar al que s'aplica després del cribratge del primer trimestre. Així doncs, s'ha de modificar el risc estimat en el cribratge bioquímic previ en funció del marcador o marcadors trobats.

### 5.3.5 Marcadors ecogràfics en absència del cribratge previ

En absència de qualsevol cribratge previ d'anomalia cromosòmica, s'ha d'assumir que l'única possibilitat de cribratge a les 20 setmanes és modificar el risc d'anomalia cromosòmica inherent a l'edat materna amb l'estudi dels marcadors ecogràfics. Així, el risc basal s'ha de multiplicar per les diferents RV. En el cas d'una gestant que es visiti a les 20,0-24,6 setmanes sense cap cribratge previ, s'ha de calcular el risc de trisomia 21 inherent a l'edat materna i s'ha de modificar segons el resultat obtingut amb l'avaluació de marcadors ecogràfics del segon trimestre. En cas que no s'observi cap marcador ecogràfic, el risc per edat també s'ha de reduir com s'ha descrit prèviament.

**Taula 1. Taxa de detecció (TD), taxa de falsos positius (TFP) i raó de versemblança positiva (RV+) i negativa de marcadors ecogràfics de la trisomia 21 i raó de versemblança (RV) dels marcadors aïllats individuals (Agathokleous et al. 2013)**

Marcadors	TD (IC 95% )	TFP (IC 95% )	RV + (IC 95%)	RV – (IC95%)	RV marcador aïllat*
Focus hipercoic cardíac	24,4 (20,9-28,2)	3,9 (3,4-4,5)	5,83 (5,02-6,77)	0,80 (0,75-0,86)	0,95
Ventriculomegàlia (≥ 10 mm)	7,5 (4,2-12,9)	0,2 (0,1-0,4)	27,52 (13,61-55,68)	0,94 (0,91-0,98)	3,81
Gruix del plec nucal (≥ 6 mm abans de la setmana 22)	26,0 (20,3-32,9)	1,0 (0,5-1,9)	23,30 (14,35-37,83)	0,80 (0,74-0,85)	3,79
Intestí hipercoic (similar a l'os)	16,7 (13,4-20,7)	1,1 (0,8-1,5)	11,44 (9,05-14,47)	0,90 (0,86-0,94)	1,65
Èctasi pièlica (≥ 5 mm) unilateral o bilateral	13,9 (11,2-17,2)	1,7 (1,4-2,0)	7,63 (6,11-9,51)	0,92 (0,89-0,96)	1,08
Fèmur curt (< p5)	30,3 (17,1-47,9)	4,6 (2,8-7,4)	4,81 (3,49-6,62)	0,74 (0,63-0,88)	0,78
Húmer curt	27,7 (19,3-38,1)	6,4 (4,7-8,8)	3,72 (2,79-4,97)	0,80 (0,73-0,88)	0,61
Artèria subclàvia dreta aberrant	30,7 (17,8-47,4)	1,5 (1,0-2,1)	21,48 (11,48-40,19)	0,71 (0,57-0,88)	3,94
Hipoplàsia (< 2,5 mm) o absència d'os nasal	59,8 (48,9-69,9)	2,8 (1,9-4,0)	23,27 (14,23-38,06)	0,46 (0,35-0,58)	6,58

\*Calculat multiplicant el CP + del marcador seleccionat pel CP- dels altres marcadors (excepte per a l'húmer curt).



## 5.4 Bibliografia

Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Mar;41(3):247-61.

Borrell A, Quintó L, Foruny A, Borobio V, Mercadé I, Goncé A, et al. Translucencia nucal y ductus venoso: valores de referencia en el primer trimestre de la gestación. *Prog Obstet Ginecol.* 2006;49:434-409.

Chitty LS, Altman Dg, Henderson A, Campbell S. Charts of fetal size: 2. Head measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 Jan;101(1):35-43. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 Jan;101(1):35-43.

Chudleigh T. et al. Dating and screening for Down's syndrome. *Ultrasound* 2011;19: 154–157.

Robinson HP, Fleming JEE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynecol.* 1975;82:702-10.

Salomon LJ, Alfirevic Z, Audivert F, Kayan KO, Paladini D, Yeo G, et al. ISUOG updated consensus statement in the impact of DNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasounds practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jun;49(6):815-8.

Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia <http://webs.academia.cat/Societats/ginecol/docs/seccions/ecografia/guiamorfo.pdf>



# Informació, assessorament i aspectes ètics i legals en el diagnòstic prenatal

# 6

## 6.1 Introducció

A totes les embarassades que vagin a la consulta obstètrica per al control de l'embaràs se les convida a participar en el cribratge prenatal d'anomalies congènites i han de signar el model de l'Annex 13 on s'explica les diferents proves del cribratge.

En cas que el cribratge bioquímic del primer o segon trimestres indiqui un risc intermedi o alt i que optin per la realització de la determinació del DNA fetal lliure han de signar el consentiment informat i se'ls ha de fer una extracció de sang que s'ha de remetre al laboratori per a l'anàlisi.

En un període no superior a cinc dies s'ha de citar la gestant per informar-la del resultat de la prova DNA fetal lliure.

Si el resultat indica risc baix d'aneuploïdia dels cromosomes 13, 18, 21 i sexuals, la gestant ha de seguir controls obstètrics habituals.

Si el resultat indica risc elevat (positiu) d'aneuploïdia en algun dels cromosomes analitzats (13, 18 i 21), se n'ha d'informar la dona, a qui se li ha d'oferir la possibilitat de fer una prova invasiva per a la qual ha de donar el consentiment informat, amb l'objectiu de confirmar el diagnòstic d'aneuploïdies mitjançant una tècnica de QF-PCR i cariotip convencional.

En cas de resultat indeterminat, se n'ha d'informar la gestant. Se li ha d'oferir novament la possibilitat de fer una prova invasiva o bé tornar a fer la determinació de DNA fetal lliure en sang materna.

Si el risc del cribratge combinat bioquímicoecogràfic del primer trimestre o de la prova quàdruple del segon trimestre és molt alt ( $> 1/10$ ), se li ha d'oferir un estudi cromosòmic fetal per micromatrius en vellositats coriòniques o líquid amniòtic.

En el camp del diagnòstic prenatal és important distingir entre *sospita*, *detecció* i *diagnòstic*. Mentre que el primer terme comporta únicament la presència de signes indirectes o presumptes d'alteració fetal, el segon comporta el descobriment (ecogràfic, bioquímic, etc.) d'una alteració que ve acompanyada d'un risc alt de defecte congènit i el tercer es refereix a la identificació plena d'una anomalia congènita específica. En aquest capítol, després de revisar els aspectes bàsics de la informació, l'assessorament i les qüestions ètiques i legals en diagnòstic prenatal, descriurem la conducta que cal seguir en les diverses etapes cronològiques del diagnòstic prenatal.

## 6.2 Informació en el diagnòstic prenatal

La informació és un aspecte fonamental en el diagnòstic prenatal i ha de ser present en totes les fases d'aquest procés, des del moment que els professionals de la salut que faciliten la primera informació explicant de manera adequada les proves i determinacions que formen part del diagnòstic prenatal d'anomalies congènites i que inclouen l'assessorament genètic per a casos concrets i que les han de fer professionals experts. La transmissió correcta de tota aquesta informació és determinant per escollir acuradament la tècnica més adequada. També influeix en la comunicació del diagnòstic i, especialment, en la presa de decisions quan aquest diagnòstic no sigui l'esperat.

La informació ha de complir els requisits següents:

1. Ser completa: ha d'incloure els beneficis, els riscos i les limitacions del diagnòstic prenatal en general i de totes les seves possibles tècniques i, a més, el pronòstic dels diferents diagnòstics i de totes les alternatives de tractament.
2. Ser asèptica: la persona que informi no ha d'imposar el seu criteri ni prioritzar en els seus raonaments.
3. Ser intel·ligible: ser entenedora per a la dona i la parella, sigui quin sigui el seu nivell social i cultural.
4. Evitar el confrontament d'idees: respectar les creences i la cultura de la parella.
5. Amb visió de futur: en especial, quan es parli de pronòstic dels defectes congènits diagnosticats.
6. No demanar conclusions de forma immediata: donar el temps i la possibilitat d'altres entrevistes, si és necessari.

La informació l'ha de donar una professional sanitària o professional sanitari qualificat i amb una bona capacitat de comunicació. És convenient que una mateixa persona sigui la responsable de coordinar tot el procés per evitar punts de vista diferents que puguin ocasionar conflicte a la gestant i/o a la seva parella.

Idealment, aquesta persona hauria de ser el mateix professional encarregat del control de l'embaràs o hi pot haver un professional que es dediqui específicament a temes concrets.

En el supòsit que el tipus d'organització assistencial no ho permeti, és convenient que els professionals implicats informin adequadament la gestant i en cerquin el vistiplau. Aquesta mateixa recomanació es fa extensiva en el cas de consulta a centres de referència; per exemple, els d'assessorament genètic. Sempre que sigui necessari la realització d'un estudi genètic, és imprescindible una consulta pretest i una posttest.

El professional de la salut que faciliti la primera informació sobre diagnòstic prenatal ha d'explicar a la dona embarassada els motius pels quals és convenient que el cribratge ecograficobioquímic es faci en el primer trimestre (més precocitat, més sensibilitat, menys agressivitat si s'han de prendre decisions, etc.); així i tot, se l'ha d'informar de la possibilitat de practicar el cribratge del segon trimestre si arriba després de la setmana 14.

Tot el procés de la informació, així com els temes discutits i les decisions adoptades, són confidencials i ningú no en pot fer ús ni comentari sense el permís de la dona gestant o, si escau, de la seva parella.

L'informador o informadora ha de constatar que la dona i la parella han pres la decisió lliurement, després d'haver obtingut tota la informació escaient i d'haver-la pensat amb temps i serenitat. Per tant, pot ser necessari oferir més d'una entrevista i, fins i tot, la possibilitat d'una segona opinió, o la presència d'especialistes més qualificats en un defecte congènit concret. Els centres sanitaris han de posar a disposició de la parella (per informar-la més aprofundidament, si així ho vol) el comitè de diagnòstic prenatal o de defectes congènits, i el d'ètica assistencial, tenint sempre en compte que les seves decisions no són vinculants per a la dona ni per a la seva parella, només informatives. La informació acaba amb la decisió de la parella, i amb la signatura del document de consentiment o no-consentiment sobre la decisió que ha adoptat.

## **6.3 Aspectes legals**

### **6.3.1 El diagnòstic prenatal com a acte sanitari**

Partint de la idea bàsica que una tècnica de diagnòstic prenatal és un acte sanitari, des del punt de vista jurídic, aplicar-la només és legítim si es basa en tres pilars:

- Titulació acadèmica adequada del professional de la salut que fa les proves i que n'informa adequadament.

- Capacitació professional adequada. El professional sanitari o la professional sanitària ha de tenir, a més, una preparació suficient per executar les proves esmentades amb uns riscos, per a la mare i el fetus, que no exce- deixin els notificats estadísticament. Si aquest acte mèdic no es fa conforme a la *lex artis* i, per tant, es fa de manera imprudent, són aplicables els articles 142 i 158 del Codi penal vigent, si aquesta conducta imprudent és greu. En qualsevol cas, es podria exigir responsabilitat civil per a aquells actes que s'apartin de la *lex artis*.
- Consentiment de l'embarassada. Efectivament, el consentiment informat no només s'ha de considerar com una necessitat ètica, sinó també i, molt especialment, com una exigència legal, d'acord amb la Llei 21/2000, de 29 de desembre, sobre els drets d'informació concernent la salut i l'autonomia de la pacient, i la docu- mentació clínica (en endavant, Llei 21/2000), i la Llei 41/2002, del 14 de novembre, bàsica reguladora de l'autonomia de la pacient i dels drets i obligacions en matèria d'informació i documentació clínica. La infrac- ció pot comportar sancions administratives, així com l'exigència de responsabilitat civil al professional.

### 6.3.2 Consentiment informat

Aquestes lleis obliguen a proporcionar a la dona una informació verbal en tot acte mèdic. La informació ha de ser entenedora i veraç, així com adequada a les necessitats i requeriments de la gestant, per ajudar-la a pren- dre decisions de manera autònoma. Aquesta informació ha d'incloure tant el tipus de prova, amb les seves complicacions i riscos, com les possibles alternatives que se li aconsellen. La gestant, si té més de 16 anys i no és incapaç, ha de prestar el seu consentiment de forma personal en els termes exposats més amunt. Per a les de 16 anys i de menys edat o incapaces, el consentiment l'ha de prestar el representant legal, encara que s'ha d'escoltar la noia de més de 12 anys (article 6 en relació amb l'article 2 de la Llei 21/2000 i article 8 en relació amb l'article 4 de la Llei 41/2002).

### 6.3.3 Interrupció de la gestació

En cas de detectar alguna alteració congènita fetal, el professional sanitari o la professional sanitària ha d'in- formar la dona i la parella del pronòstic d'aquesta alteració. Ha d'informar adequadament i amb ple respecte cap a la dona i la parella sobre les possibilitats que els ofereix el servei sanitari en relació amb la continuació de l'embaràs, o bé la interrupció de la gestació d'acord amb els supòsits previstos per la llei. En cas que la dona opti per la interrupció de la gestació, cal facilitar la informació necessària per al correcte consentiment infor- mat, que s'ha de formalitzar per escrit. Amb caràcter general, aquesta actuació l'ha de portar a terme el ma- teix centre sanitari que fa la prova invasiva. Excepcionalment, en cas que el centre sanitari esmentat no la porti a terme, l'actuació l'ha de portar a terme el centre sanitari determinat d'acord amb els criteris de deriva- ció i resolució d'aquests fluxos que estableix el Departament de Salut i el CatSalut. En aquest cas, el centre sanitari d'origen, el que fa la prova invasiva, ha de portar a terme la gestió de la visita i el seguiment de la resolució del flux per part del centre de destinació. El centre de destinació ha d'informar el centre d'origen de la resolució del flux (Llei orgànica 2/2010, de 3 de març).

## 6.4 Aspectes ètics

Hi ha un notable consens sobre els següents principis ètics de caràcter general:

- Totes les gestants tenen dret a una informació objectiva sobre el risc d'anomalia congènita i sobre les possi- bilitats actuals de diagnòstic prenatal. La titular d'aquesta informació, segons la Llei 21/2000 i la Llei 41/2002, és la mateixa pacient, en aquest cas la gestant, la qual pot autoritzar, expressament o tàcitament, que s'in- formi a persones vinculades a ella, per motius de fet o de dret, com és el cas de la parella (article 3 Llei 21/2000 i article 5 de la Llei 21/2000).

- La informació sobre les tècniques actuals de diagnòstic prenatal no només ha d'incloure les indicacions, sinó també els riscos específics, així com les possibles alternatives.
- Els professionals sanitaris mai no han d'intentar imposar les conviccions pròpies als consultants. Per contra, els han d'informar sobre tots els aspectes i opcions existents.
- La realització de les tècniques invasives de diagnòstic prenatal s'ha de dur a terme d'acord amb la *lex artis* (experiència suficient, tecnologia adequada i entorn propici). En cas contrari, s'ha de derivar el cas a un centre d'un altre nivell.
- S'ha de garantir el secret sobre el resultat de les proves, i establir-ne restriccions d'accés.
- La feina dels professionals no acaba amb el diagnòstic o, si n'hi ha, amb la interrupció de la gestació, sinó que han de procurar sempre que es donin les condicions per dur a terme un assessorament genètic i/o reproductiu adequat, que permeti la dona embarassada i la seva parella decidir entre diverses alternatives.
- Qualsevol decisió que prengui la parella ha de ser respectada pels professionals, dins del marc legal vigent.

## 6.5 Assessorament genètic i/o reproductiu

La definició d'*assessorament genètic* depèn, en certa mesura, del punt de vista dels professionals. Potser la definició més admesa és la que entén l'assessorament genètic com 'el procés pel qual el pacient o familiar amb risc de patir una patologia que es pot heretar és assessorat sobre les conseqüències del procés, la probabilitat de desenvolupar-la o transmetre-la, i de la forma a través de la qual aquesta patologia es pot prevenir, evitar o pal·liar'.

A aquesta definició cal afegir, per adaptar-la al diagnòstic prenatal, l'assessorament sobre aquells processos no genètics, com ara els infecciosos, teratogènics i iatrogènics, que poden afectar el normal desenvolupament fetal. En aquest cas, es parla d' *assessorament reproductiu*.

Actualment, a Catalunya, l'assessorament genètic i les anàlisis genètiques les regula la Instrucció 06/2015 del Servei Català de la Salut.

### 6.5.1 Objectius

En l'assessorament genètic s'ha d'oferir una informació que sigui comprensible per als receptors i que eviti els tecnicismes. S'hi ha d'esmerçar el temps necessari, sense presses ni interferències. En el diagnòstic prenatal és freqüent i lògic que la parella tingui dubtes i preguntis al professional que els atén: "I vostè, què faria?". Pot desitjar que el professional sanitari decideixi per ella, però els professionals no han de dirigir mai l'assessorament genètic; només han d'informar, atès que és una decisió lliure.

Els genetistes clínics o els professionals que ofereixen assessorament genètic o reproductiu han de ser persones preparades i especialitzades en la conducció d'aquestes situacions, i això suposa que han de poder donar resposta a la majoria de preguntes que se'ls plantegin sobre el futur del fill o filla. Encara que, de vegades, per aspectes concrets, com pot ser la resolució d'una malformació, és necessari la intervenció d'altres especialistes.

S'ha de tenir en compte que la reacció de la parella davant la notícia que el seu fill o filla té –o pot tenir– una malformació o anomalia, ja sigui durant l'embaràs o durant el període neonatal, dependrà d'una sèrie de condicionants. La reacció dependrà de factors propis de cadascun dels membres de la parella, de la pròpia personalitat, de les seves creences i sentiments, però també de factors externs; alguns són fruit de la tradició i d'altres de la pressió ambiental o de determinants sentiments religiosos. La nostra societat és cada vegada més

multicultural, i la forma de reaccionar davant d'un mateix esdeveniment pot ser molt diferent, segons els factors culturals; fins i tot dins d'una mateixa societat, els factors culturals i l'àmbit social on es mogui la parella poden ser molt diferents.

### 6.5.2 Metodologia

Encara que no hi ha una forma única i idònia d'informar, s'han de tenir en compte les circumstàncies pròpies de cada dona i parella. És necessari seguir unes normes bàsiques:

- S'ha de donar la informació a la dona i, si ella ho vol, també a la parella.
- S'ha de disposar de temps suficient i d'un entorn adequat. No es pot donar un diagnòstic tan important en un passadís d'un centre sanitari i amb poc temps.
- S'ha de respectar la intimitat. No es pot informar en una consulta plena de gent o amb altres membres de la família.
- Després de rebre la notícia sobre la presència d'una patologia, la parella queda bloquejada. No s'ha d'intentar afegir més informació. No l'entendran. No els cal en aquell moment. Poden ser necessàries diverses sessions informatives. Cal donar espai de reflexió i que puguin expressar els seus sentiments.
- S'ha d'informar prèviament els obstetres o llevadors responsables de l'embaràs. I, si ho volen, que hi participin.

Amb independència dels factors personals i socials, en l'assessorament genètic s'ha de tenir en compte que la parella o les persones que consulten han de rebre una informació veraç. En el cas del diagnòstic prenatal, s'ha d'informar sobre els avantatges, els inconvenients, els riscos i les limitacions de cadascuna de les tècniques i procediments que es poden utilitzar per confirmar el diagnòstic, i/o els tractaments possibles, si hi són. Quan s'hagi fet un diagnòstic d'una patologia, s'ha d'informar sobre les perspectives presents i futures que en l'actualitat es poden oferir a l'infant, i de les possibles discapacitats físiques i neuropsicològiques.

Com a complement del que s'ha exposat, les persones que acudeixen a un assessorament genètic tenen també el dret a no ser informades. Sovint hi ha una tendència a informar en excés, a donar més informació de la que la parella necessita en aquell moment. És la relació continuada entre famílies i professionals que les assessoren la que ha de marcar la pauta que cal seguir. És important no avançar-se i donar una informació que no es pugui assumir. S'ha de tenir en compte que el diagnòstic de patologia fetal pot canviar el futur de la relació entre la parella; d'aquesta, amb la resta de la família, i de cadascun dels membres que la integren entre si. La parella es troba davant d'una situació difícil, que la pot desestructurar amb facilitat. I, això, en part, pot dependre de com es percep la informació que se'ls dona. En tot assessorament genètic s'ha de respectar la privacitat individual i de la parella, i cal evitar la interferència d'altres familiars o de terceres persones. Qui informa ha de tenir en compte el grau de frustració de la dona i de la seva parella.

### 6.5.3 Equip multidisciplinari

L'assessorament genètic o reproductiu és una actuació d'un equip multidisciplinari. L'actuació d'aquest equip ha de tenir les característiques següents:

- Ha de ser diligent. Les inquietuds de la parella s'han de resoldre com més aviat millor.
- Ha d'estar cohesionada. Tots els membres de l'equip han de treballar de forma conjunta.
- Ha de tenir una visió àmplia. No s'ha de limitar a donar una informació parcial. L'equip ha d'oferir:
- Suport professional i mesures de suport, amb una actitud positiva.

- Orientació terapèutica. S’han d’oferir tots els recursos que tècnicament i legalment siguin possibles i acceptables, o derivar les pacients a centres on es puguin realitzar, en cas que els obstetres o centres on es visitin no disposin d’aquests recursos.
- Informació sobre grups de suport i institucions professionals relacionades amb la patologia que es planteja, si es creu convenient.

S’ha de tenir present que la parella a la qual se li ha diagnosticat una gestació amb una anomalia congènita ha de passar per una sèrie de fases en l’evolució psíquica, abans d’acceptar la situació.

Com és lògic de suposar, no totes les parelles passaran al mateix ritme per la seqüència d’estats d’ànim que generi la notícia; fins i tot, hi pot haver ritmes diferents dins de la mateixa parella. La reacció pot interferir la relació de parella. Les parelles estables i compenetrades acostumen a enfortir encara més els seus vincles; per contra, les parelles menys estructurades, tendeixen a perdre estabilitat. És important que els professionals que informen les parelles coneguin totes aquestes fases anímiques, i que els obstetres responsables participin i puguin ajudar les parelles en aquests moments difícils. S’han d’acollir a les recomanacions europees del programa de control de qualitat de la consulta de genètica en aquest moment en fase pilot.

#### **6.5.4 Conclusió**

No hi ha un patró fix i predeterminat de com s’ha d’oferir un assessorament genètic o reproductiu, però és clar que totes les parelles tenen dret a rebre una informació adequada i independent sobre la forma de veure el problema, sobre les indicacions dels procediments, sobre les proves que es poden fer (els avantatges, els inconvenients i les limitacions), sobre els resultats i sobre el suport associatiu existent.

#### **6.5.5 Control de qualitat de les unitats d’assessorament genètic i/o reproductiu**

Actualment, a Catalunya, l’assessorament genètic i les anàlisis genètiques les regula la Instrucció 06/2015 del Servei Català de la Salut.

### **6.6 Seqüència cronològica**

En aquest apartat analitzarem, de forma sintètica, la conducta que cal seguir en cadascuna de les cinc etapes del diagnòstic prenatal, posant l’accent en la pràctica generalment acceptada, però també en les pràctiques incorrectes i en les recomanacions davant de situacions potencialment conflictives.

#### **6.6.1 Informació**

- La informació sobre els riscos individuals de la parella (o de cadascun dels seus membres) per concebre un fill amb una anomalia congènita, així com sobre les possibilitats actuals de prevenció i diagnòstic prenatal, ha de formar part dels continguts de consulta preconcepcional i també de les explicacions proporcionades a l’inici de qualsevol embaràs.
- En línies generals, la informació proporcionada es modula en funció de l’edat gestacional, dels antecedents personals i familiars dels progenitors i també, encara que menys, de l’edat de l’embarassada.
- El risc preconcepcional s’avalua, fonamentalment, en funció de l’edat dels progenitors, dels seus antecedents personals (altres fills afectats, translocació equilibrada dels pares, etc.) o familiars (familiars de primer grau afectats) i, també, de l’entorn ambiental.



- El risc durant la gestació es calcula (índex de risc) en funció dels factors esmentats, i també segons el resultat de les proves de cribratge, fonamentalment el cribratge bioquímic i l'ecogràfic. S'ha d'incidir en els avantatges del cribratge combinat (ecogràfic i bioquímic) del primer trimestre. En el supòsit que la gestant iniciés tard el control de l'embaràs, se l'ha d'orientar cap al cribratge del segon trimestre.
- S'ha d'assenyalar que, ara com ara, el diagnòstic definitiu de la presència o absència d'alteracions cromosòmiques en el fetus s'estableix únicament mitjançant la realització d'una prova invasiva que permet determinar-ne el cariotip.
- Així doncs, la informació facilitada ha contenir l'enumeració de les diverses tècniques de detecció (cribratge bioquímic i ecogràfic, i la prova de DNA fetal lliure), així com una explicació raonada sobre quina és la tècnica més aconsellable en el cas particular de la parella consultant (consulteu l'apartat d'indicacions).

En tot cas, la informació ha de ser clara, completa, comprensible, continuada i adaptada a les característiques personals (idiosincràsia, cultura, etc.) de la gestant.

S'ha d'evitar:

- No informar dels riscos d'anomalia congènita i de les proves de diagnòstic prenatal per detectar-los, per motius ideològics o d'un altre tipus.
- Proporcionar una informació esbiaixada (infravaloració dels riscos d'anomalia congènita o sobrevaloració del risc de les proves).
- Donar informació defectuosa o parcial sobre les possibilitats reals de cada prova (per a què serveix i per a què no serveix).
- La informació mèdica sobre la malaltia genètica d'un pacient determinat, segons l'article 5 de la Llei 21/2000 i l'article 7 de la Llei 41/2002, és sempre confidencial, i no pot es pot revelar a la resta de membres de la família sense el seu consentiment explícit. No obstant això, els professionals han d'aconsejar les dones afectades que ho comuniquin especialment a aquells membres per als quals aquesta informació és bàsica per propiciar un diagnòstic prenatal adequat.
- Quan les dones manifestin explícitament el seu rebuig a les tècniques de diagnòstic prenatal, els professionals, després d'assegurar-se que es tracta d'una decisió lliure i informada, han de respectar aquest desig. Això no és obstacle, però, per sol·licitar la signatura d'un document de no consentiment.

Amb caràcter general, s'ha de tenir en compte que, segons l'article 6 de la Llei 21/2000 i l'article 8 de la Llei 41/2002, la dona pot revocar el consentiment concedit, en qualsevol moment.

## 6.6.2 Indicacions

Tots els centres de Catalunya han de seguir el Protocol de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites recollit en aquest document.

- Només en casos excepcionals (requeriment judicial, situacions patològiques greus, etc.) s'ha d'atendre la petició per dur a terme una prova prenatal de paternitat.
- Si hi ha una indicació mèdica correcta, s'ha de dur a terme la prova encara que la parella manifesti el parer que el resultat de la prova només tindrà per a ells caràcter informatiu i que, en cap cas, prendrà la decisió d'interrompre la gestació. La parella té dret a conèixer la seva situació, independentment de la decisió que prengui després.

### 6.6.3 Tècniques invasives i de cribratge

- Les tècniques de cribratge bioquímic i del DNA fetal lliure les han de practicar laboratoris que s'ajustin a les normes que estableixen les comissions d'experts i que facilitin la informació de manera normalitzada, tal com especifiquen els apartats de control de qualitat de tècniques de laboratori d'aquest Protocol.
- Les tècniques ecogràfiques de diagnòstic prenatal (en especial, el mesurament de la TN i l'ecografia morfològica de les 18-20 setmanes) han de ser efectuades únicament per personal entrenat, que ha de comptar amb la infraestructura tecnològica i l'entorn sanitari adequat, tal com es descriu en el capítol de tècniques ecogràfiques.
- Sempre s'ha de donar la informació del càlcul del risc per escrit.
- En relació amb les tècniques invasives, l'elecció del procediment tècnic que cal dur a terme s'ha de fer en funció de les característiques objectives de cada cas (edat de gestació, indicació, etc.) i no condicionar-la únicament a l'experiència tècnica de l'operador. En l'actualitat, hi ha criteris semiobjectius (nombre de proves realitzades, etc.) per avaluar aquesta experiència, tal com es comenta a l'apartat de procediments invasius i citogenètica.
- Si no es disposa d'una experiència i/o la tecnologia adequada, s'ha de derivar la gestant a un centre de diagnòstic prenatal amb experiència provada. Aquesta remissió s'ha de fer en funció de criteris sanitaris, i no de motius econòmics.
- Sobretot en el cas de les tècniques invasives, l'operador ha de mantenir una xerrada informativa amb la dona i la parella, en el curs de la qual s'ha de reiterar el motiu pel qual es practica, els riscos possibles i les mesures que s'han de prendre. S'ha de tenir en compte que segons l'article 2 de la Llei 21/2000 i l'article 4 de la Llei 41/2002, encara que els professionals sanitaris responsables de la gestant són qui estan obligats a garantir el compliment del dret a la informació de la gestant, els professionals sanitaris que l'atenen durant el procés assistencial també tenen, per ells mateixos, l'obligació d'informar la gestant del tractament o assistència concreta que li realitzaran.
- Existència de consentiment signat.

S'ha d'evitar:

- Realitzar la tècnica incomplint la normopraxi mèdica (atenció, diligència, perícia i prudència).
- No prendre les mesures adequades per salvaguardar la seguretat i la confidencialitat de la prova i dels seus resultats (informació verbal pública, confusions, intercanvi de resultats, suport inadequat de la informació, etc.).
- En cas que la dona opti per la interrupció de la gestació, cal facilitar la informació necessària per al correcte consentiment informat, que s'ha de formalitzar per escrit. Amb caràcter general, aquesta actuació l'ha de portar a terme el mateix centre sanitari que fa la prova invasiva; excepcionalment, en cas que el centre sanitari esmentat no la porti a terme, l'actuació l'ha de portar a terme el centre sanitari determinat d'acord amb els criteris de derivació i resolució d'aquests fluxos que estableix el Departament de Salut i el CatSalut. En aquest cas, el centre sanitari d'origen, el que fa la prova invasiva, l'ha de portar a terme la gestió de la visita i el seguiment de la resolució del flux per part del centre de destinació. El centre de destinació ha d'informar el centre d'origen de la resolució del flux.
- Les tècniques invasives de diagnòstic prenatal només les han de fer centres sanitaris que disposin de la infraestructura adequada per garantir a la gestant i al seu fetus la màxima seguretat possible. Per tant, han de disposar de personal capacitat per fer les proves i resoldre qualsevol complicació que se'n derivi.

#### 6.6.4 Comunicació del diagnòstic

- La comunicació del diagnòstic (ja sigui normal o bé patològic), a més de vehicular-se per escrit mitjançant un document adequat, l'ha d'efectuar un professional sanitari de manera personal i verbal.
- És desitjable que el facultatiu o facultativa que informa la gestant sigui el professional sanitari responsable de la gestant, ja que la coneix en globalitat i coneix la idiosincràsia de la parella. Això implica una preparació adequada en aquest camp; si no n'hi ha, s'ha de sol·licitar la intervenció de l'especialista més aconsellable.
- Especialment si es tracta d'un diagnòstic patològic, la informació s'ha de transmetre de manera que pugui ser captada i assimilada fàcilment per la dona, i si ho vol, per la parella, és a dir, adaptada a les seves condicions personals i efectuada en termes comprensibles.
- En alguns casos, s'ha de retardar l'emissió del pronòstic i de les possibles alternatives fins que no s'hagin fet les exploracions complementàries necessàries.
- Si es considera necessari, s'ha de proporcionar ajut psicològic o psiquiàtric especialitzat i, si cal, també assistència social.
- En tots el casos, s'ha de procurar que la gestant tingui un únic interlocutor sanitari (per evitar malentesos o suposats desacords), i cal donar-li facilitats per consultar una segona opinió (llista preparada).

S'ha d'evitar:

- La comunicació del diagnòstic per personal no qualificat, o no coneixedor de les peculiaritats específiques del cas.
- La comunicació de la informació per via telefònica, a través de terceres persones o per altres professionals sanitaris indirectes, que pugui propiciar malentesos i posar en perill la confidencialitat del diagnòstic.
- La comunicació del diagnòstic sense anàlisi o reflexió prèvies sobre el cas (situacions complexes). Això pot propiciar errors d'orientació.
- La manca de suport psicològic, cosa que afavoreix, per tant, l'anomenat *dol crònic*.
- Els resultats del diagnòstic prenatal han considerar-se confidencials, com la resta de l'historial clínic. Cadascun dels centres i, si no n'hi ha, cadascun dels facultatius han d'implementar les mesures adequades per limitar l'accés a aquesta informació únicament al personal autoritzat (Llei orgànica 5/1992, de 29 d'octubre).

#### 6.6.5 Presa de decisions posteriors al diagnòstic

- Abans d'emetre un pronòstic i debatre les possibles alternatives a la dona i la parella que li permetin prendre decisions, s'han d'esgotar les possibilitats disponibles per arribar no tan sols a un diagnòstic consistent.
- El cas l'han d'estudiar els especialistes implicats (genetistes, ecografistes, obstetres, neonatòlegs, etc.), si és possible dins del context d'un comitè d'anomalies congènites. L'objectiu és ponderar el resultat de les proves realitzades i avaluar els riscos i els avantatges de les possibles decisions i alternatives.
- La informació facilitada a la dona i la parella ha de ser, com sempre, comprensible, clara, completa i adequada a les característiques personals dels consultants. Aquesta informació els ha de permetre prendre una decisió lliure i adequada a les seves necessitats i creences.
- Aquesta informació s'ha de donar en el context de l'anomenat *assessorament genètic* o *assessorament reproductiu* i, per tant, ha d'incloure informació sobre el futur reproductiu de la parella (possibilitats i alterna-

tives). S'ha d'insistir a la parella sobre la necessitat d'efectuar, en cas de mort fetal o interrupció de l'embaràs, una autòpsia adequada, que permeti confirmar els diagnòstics prenatals i orientar el cas adequadament.

- Els professionals sanitaris, una vegada exposat el diagnòstic, el pronòstic i les alternatives possibles, han de tenir, dins de la llei, un respecte absolut per les decisions de la gestant (o la parella).
- Un cop presa la decisió en ferm, el suport psicològic s'ha de dirigir cap a aquesta direcció.

S'ha d'evitar:

- Retardar, sense una justificació raonable, la presa de decisions sobre la continuació o no de la gestació. Això condiona un increment del risc de complicacions, ja que les interrupcions tardanes (i especialment il·legals), són més perilloses.
- Efectuar un assessorament excessivament unidireccional (cap a la interrupció), sense discutir amb la parella les possibles alternatives d'aquesta conducta.
- Induir la gestant a prendre una decisió d'interrompre la gestació per simples sospites (absència d'un estudi prenatal adequat), per motius nimis (exposició a suposats teratògens, per exemple) o davant d'una patologia clarament tractable amb èxit.
- No comunicar la possibilitat d'interrupció de l'embaràs en casos de patologia fetal greu perquè s'infravaloren els problemes que comportarà a l'infant.
- Facilitar una informació errònia o negligent sobre la possibilitat de l'estudi necròptic o de l'assessorament reproductiu.
- Realitzar la interrupció de l'embaràs sense prendre les mesures necessàries per a l'estudi posterior del producte (autòpsia i estudi citogenètic). Aquesta conducta no permetrà confirmar el diagnòstic prenatal i evitarà que la parella faci una orientació futura correcta.
- No fer el possible per completar el diagnòstic, el qual pot permetre prevenir la repetició del quadre.

La informació facilitada sobre les alternatives possibles no ha d'estar influïda ni per la ideologia i/o les creences religioses dels professionals, ni per les de les gestants o les de les seves parelles. Si la gestant demana informació sobre criteris confessionals específics, se li ha de dir que la sol·liciti a les persones adequades (sacerdot, etc.). En tot cas, la consciència pròpia és el referent últim de tota decisió ètica. S'ha de ser respectar i mai no s'ha de manipular directament ni indirectament, de manera subtil.

## 6.7 Bibliografia

El consejo genético prenatal. Comité de Bioética de España.

Hastings R, Howell R, Bricarelli FD, Kristoffersson U, Cavani S. General guidelines and quality assurance for cytogenetics. A common European framework for quality assessment for constitutional, acquired and molecular cytogenetic investigations. E.C.A. Permanent working group for cytogenetics and society. ECA—European Cytogeneticists Association Newsletter. 2012;29:7-25. Disponible a: [https://www.e-c-a.eu/files/downloads/Guidelines/E.C.A.\\_General\\_Guidelines\\_Version-2.0.pdf](https://www.e-c-a.eu/files/downloads/Guidelines/E.C.A._General_Guidelines_Version-2.0.pdf)

Instrucció 07/2008 sobre el Programa de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites fetals a Catalunya. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Servei Català de la Salut, 2008.

Instrucció 06/2015 sobre ordenació del consell genètic i de les anàlisis genètiques en trastorns o malalties genètiques constitutives o somàtiques. Unitats d'alta especialització. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Servei Català de la Salut, 2015.

Llei orgànica, de 3 de març, de salut sexual i reproductiva i de la interrupció voluntària de l'embaràs. BOE 4-3-2010, núm. 55.

Llei orgànica 5/1992, de 29 d'octubre, sobre regulació del tractament automatitzat de les dades de caràcter personal. BOE 31-10-1992, núm. 262, pág. 37037-45.



# 7 Avaluació

Per poder determinar la correcta posada en marxa i funcionament del Protocol, així com per analitzar l'impacte del Protocol de Diagnòstic Prenatal sobre la salut, s'ha dissenyat una sèrie d'indicadors d'implementació, de procés i de resultat, que s'han de calcular a partir de les variables recollides en la Base de dades del registre del cribratge d'aneuploidies i d'anomalies congènites del tub neural (Vegeu l'annex 15).

## 7.1 Indicadors de procés (anuals)

### – ***Cobertura total del cribratge***

Nombre de dones que fan el cribratge / total d'embarassos

### – ***Cobertura del cribratge del primer trimestre***

Nombre de dones que fan el cribratge abans de la setmana 14 / total d'embarassos

### – ***Cobertura del cribratge del segon trimestre***

Nombre de dones que fan el cribratge després de la setmana 14 / total d'embarassos

## 7.2 Indicadors de resultat (anuals)

### – ***Percentatge de dones gestants amb resultat de risc molt alt, alt, intermedi i baix***

Nombre de dones amb resultat de (risc molt alt, alt, intermedi i baix) / nombre de dones cribrades

### – ***Percentatge de dones de risc alt que fan la prova invasiva***

Nombre de dones que fan proves invasives / total de dones amb resultat de risc alt

### – ***Sensibilitat (VP/ VP + FN)\****

Probabilitat que per a un embaràs amb síndrome de Down s'obtingui un resultat de risc alt en la prova de cribratge

### – ***Especificitat (VN/ VN + FP)\****

Probabilitat que per a un embaràs sa s'obtingui un resultat de risc baix en la prova de cribratge

### – ***Valor predictiu positiu (VP/ VP + FP)\****

Probabilitat de síndrome de Down si s'obté un resultat d'alt risc en la prova

### – ***Valor predictiu negatiu (VN/VN + FN)\****

Probabilitat d'embaràs sa si s'obté un resultat de risc baix en la prova

**- Prevalença d'interrupcions de la gestació (IG) per síndrome de Down sobre el total d'embarassos afectats per síndrome de Down (per 100)**

$$\frac{\text{Nombre d'IG per síndrome de Down}}{\text{(Nombre de nascuts vius amb síndrome de Down + IG per síndrome de Down)}}$$

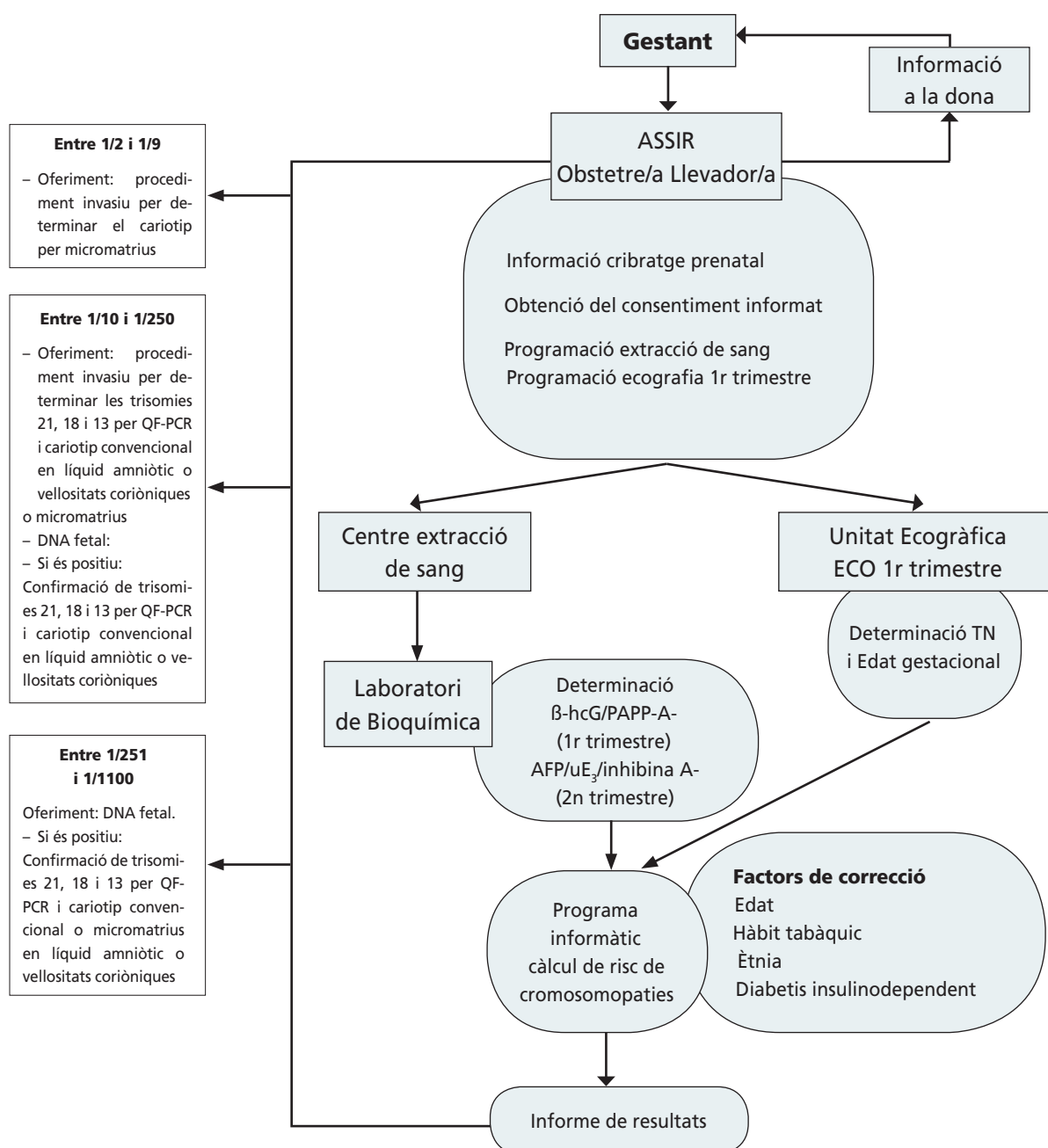
**- Taxa de síndrome de Down (per 1.000)**

$$\frac{\text{(Nombre de nascuts vius per síndrome de Down + nombre d'IG per síndrome de Down)}}{\text{Nombre d'embarassos totals}}$$



## Annex 1. Algorisme del cribatge del primer trimestre

Els límits de risc que estableix aquest algorisme són els que s'han d'aplicar per al cribatge del segon trimestre de la gestació, a partir de les 14 i fins a les 19,6 setmanes de gestació.



## Annex 2. Model de sol·licitud de cribratge d'anomalies cromosòmiques del primer trimestre

### Dades de l'embarassada

Nom	Primer cognom	Segon cognom
CIP	Telèfon 1	Telèfon 2
Adreça	Població	Codi postal
Nacionalitat	Data de naixement	Nombre d'embarassos anteriors (fórmula obstètrica) ___/___/___/___ GT PP A FV
Situació laboral <sup>1</sup>	Nivell d'estudis <sup>2</sup>	

### Factors de correcció *(L'absència d'aquestes dades pot influir en el resultat final del risc calculat)*

Ètnia		
<input type="checkbox"/> Blanca	<input type="checkbox"/> Negra	<input type="checkbox"/> Àrab (Magrib) <input type="checkbox"/> Grogua <input type="checkbox"/> Una altra <i>(Especifiqueu-la)</i>
Pes kg	Consum de tabac <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <i>(Especifiqueu el nombre aproximat de cigarrets/dia)</i>	
Diabetis <i>mellitus</i> insulinodependent		
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí, ben controlada	<input type="checkbox"/> Sí, no controlada
Embaràs previ amb malformacions		
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <i>(Especifiqueu quina)</i>	

### Dades de l'embaràs

Embaràs		
<input type="checkbox"/> Únic	<input type="checkbox"/> Gemel·lar, monocorial	<input type="checkbox"/> Gemel·lar, bicorial <input type="checkbox"/> Desconegut
Si la fecundació és per reproducció assistida amb donació d'ovòcits, especifiqueu l'edat de la donadora d'ovòcits		anys
Si la fecundació és a partir d'òvuls propis congelats, especifiqueu l'edat d'extracció		anys

### Dades ecogràfiques *(Si s'ha fet l'ecografia en el moment de la sol·licitud)*

Nom i cognoms de l'ecografista	Centre ecografia	Telèfon
Data de l'ecografia	Longitud cefalocaudal (LCC) mm	Translucidesa nugal (TN) mm
Edat gestacional: setmanes i dies de gestació segons l'ecografia		

### Dades del obstetre/a o llevador/a sol·licitant

Nom	Cognoms	Núm. de col·legiat/ada	Telèfon
Centre sanitari			
Signatura			
Data			

### Centre d'extracció

Nom del centre d'extracció	Data de l'extracció
----------------------------	---------------------

<sup>1</sup> Poseu-hi el número que correspongui:

1. Directives de l'Administració pública i d'empreses de deu persones assalariades o més. Professions associades a titulacions de segon i tercer cicle universitari.
2. Directives d'empreses de menys de deu persones assalariades. Professions associades a titulacions de primer cicle universitari. Tècniques i professionals de suport. Artistes i esportistes.
3. Administratives i professionals de suport a la gestió administrativa i financera. Treballadores dels serveis personals i de seguretat. Treballadores per compte d'altri. Supervisores de treballadors manuals.
4. Treballadores manuals qualificades.
5. Treballadores manuals semiqualficades.
6. Treballadores no qualificades.
7. Dones en atur.
8. Mestresses de casa.

<sup>2</sup> Poseu-hi el número que correspongui:

1. Sense estudis.
2. Estudis primaris.
3. Estudis secundaris de batxillerat.
4. Estudis secundaris de formació professional.
5. Estudis universitaris de grau mitjà (diplomatures).
6. Estudis universitaris de grau superior (licenciatures).

### Annex 3. Model de sol·licitud de cribatge d'anomalies cromosòmiques del segon trimestre

#### Dades de l'embarassada

Nom	Primer cognom	Segon cognom
CIP	Telèfon 1	Telèfon 2
Adreça	Població	Codi postal
Nacionalitat	Data de naixement	Nombre d'embarassos anteriors (fórmula obstètrica) ___/___/___/___ GT PP A FV
Situació laboral <sup>1</sup>	Nivell d'estudis <sup>2</sup>	

#### Factors de correcció *(L'absència d'aquestes dades pot influir en el resultat final del risc calculat)*

Ètnia	<i>(L'absència d'aquestes dades pot influir en el resultat final del risc calculat)</i>			
<input type="checkbox"/> Blanca	<input type="checkbox"/> Negra	<input type="checkbox"/> Àrab (Magrib)	<input type="checkbox"/> Grogia	<input type="checkbox"/> Una altra <i>(Especifiqueu-la)</i>
Pes	Consum de tabac			
kg	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <i>(Especifiqueu el nombre aproximat de cigarrets/dia)</i>		
Diabetis <i>mellitus</i> insulinodependent				
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí, ben controlada	<input type="checkbox"/> Sí, no controlada		
Embaràs previ amb malformacions				
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <i>(Especifiqueu quina)</i>			

#### Dades de l'embaràs

Embaràs				
<input type="checkbox"/> Únic	<input type="checkbox"/> Gemel·lar, monocorial	<input type="checkbox"/> Gemel·lar, bicorial	<input type="checkbox"/> Desconegut	
Pèrdues prèvies a l'extracció				
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí			
Si la fecundació és per reproducció assistida amb donació d'ovòcits, especifiqueu l'edat de la donadora d'ovòcits	anys			
Si la fecundació és a partir d'òvuls propis congelats, especifiqueu l'edat d'extracció	anys			

#### Dades ecogràfiques

Nom i cognoms de l'ecografista	Centre ecografia	Telèfon
Data de l'ecografia	Edat gestacional el dia de l'ecografia	
	setmanes	dies

#### Dades del obstetre/a o llevador/a sol·licitant

Nom i cognoms	Núm. de col·legiat/ada	Telèfon
Centre sanitari		
Signatura		
Data		

#### Centre d'extracció

Nom del centre d'extracció	Data de l'extracció
----------------------------	---------------------

<sup>1</sup> Poseu-hi el número que correspongui:

- Directives de l'Administració pública i d'empreses de deu persones assalariades o més. Professions associades a titulacions de segon i tercer cicle universitari.
- Directives d'empreses de menys de deu persones assalariades. Professions associades a titulacions de primer cicle universitari. Tècniques i professionals de suport. Artistes i esportistes.
- Administratives i professionals de suport a la gestió administrativa i financera. Treballadores dels serveis personals i de seguretat. Treballadores per compte d'altri. Supervisores de treballadors manuals.
- Treballadores manuals qualificades.
- Treballadores manuals semiqualficades.
- Treballadores no qualificades.
- Dones en atur.
- Mestresses de casa.

<sup>2</sup> Poseu-hi el número que correspongui:

- Sense estudis.
- Estudis primaris.
- Estudis secundaris de batxillerat.
- Estudis secundaris de formació professional.
- Estudis universitaris de grau mitjà (diplomatures).
- Estudis universitaris de grau superior (llicenciatures).

#### Annex 4. Model de sol·licitud de la prova del DNA fetal lliure en sang materna

##### Dades de l'embarassada

Nom	Primer cognom	Segon cognom
CIP	Telèfon 1	Telèfon 2
Adreça	Població	Codi postal
Data de naixement		
Situació laboral <sup>1</sup>		Nivell d'estudis <sup>2</sup>

##### Dades de l'embaràs

Embaràs			
<input type="checkbox"/> Únic	<input type="checkbox"/> Gemel·lar, monocorial	<input type="checkbox"/> Gemel·lar, bicorial	<input type="checkbox"/> Desconegut
Edat gestacional: setmanes i dies de gestació segons l'ecografia		Data de l'ecografia	
Si la fecundació és per reproducció assistida amb donació d'òvocs, especifiqueu l'edat de la donadora d'òvocs		anys	
Si la fecundació és a partir d'òvuls propis congelats, especifiqueu l'edat d'extracció		anys	

##### Indicació de la prova

Risc de síndrome de Down 1/	Risc de síndrome d'Edwards/Patau 1/
--------------------------------	--

##### Dades del obstetre/a o llevador/a sol·licitant

Nom	Cognoms	Núm. de col·legiat/ada	Telèfon
Centre sanitari			
Signatura			
Data			

##### Centre d'extracció

Nom del centre d'extracció	Data de l'extracció
----------------------------	---------------------

<sup>1</sup> Poseu-hi el número que correspongui:

1. Directives de l'Administració pública i d'empreses de deu persones assalariades o més. Professions associades a titulacions de segon i tercer cicle universitari.
2. Directives d'empreses de menys de deu persones assalariades. Professions associades a titulacions de primer cicle universitari. Tècniques i professionals de suport. Artistes i esportistes.
3. Administratives i professionals de suport a la gestió administrativa i financera. Treballadores dels serveis personals i de seguretat. Treballadores per compte d'altri. Supervisores de treballadors manuals.
4. Treballadores manuals qualificades.
5. Treballadores manuals semiqualficades.
6. Treballadores no qualificades.
7. Dones en atur.
8. Mestresses de casa.

<sup>2</sup> Poseu-hi el número que correspongui:

1. Sense estudis.
2. Estudis primaris.
3. Estudis secundaris de batxillerat.
4. Estudis secundaris de formació professional.
5. Estudis universitaris de grau mitjà (diplomatures).
6. Estudis universitaris de grau superior (licenciatures).

## Annex 5. Model de sol·licitud de prova invasiva

### Dades de l'embarassada

Nom	Primer cognom	Segon cognom
CIP	Telèfon 1	Telèfon 2
Adreça	Població	Codi postal
Data de naixement		
Situació laboral <sup>1</sup>		Nivell d'estudis <sup>2</sup>
Existència de consentiment informat específic per a la determinació de micromatrius/microarrays) <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		

### Dades de l'embaràs

Embaràs			
<input type="checkbox"/> Únic	<input type="checkbox"/> Gemel·lar, monocorial	<input type="checkbox"/> Gemel·lar, bicorial	<input type="checkbox"/> Desconegut
Edat gestacional: setmanes i dies de gestació segons l'ecografia		Data ecografia	
Troballa ecogràfica rellevant			
Sol·licito la determinació de <input type="checkbox"/> QF-PCR i cariotip convencional		Indicació de la prova _____	
<input type="checkbox"/> QF-PCR i cariotip per micromatrius/microarrays		Indicació de la prova _____	

### Dades del obstetre/a o llevador/a sol·licitant

Nom i cognoms	Núm. de col·legiat/ada	Telèfon
Centre sanitari		
Signatura		
Data		

### Centre de realització de la prova invasiva

Nom del centre d'extracció de la mostra	Data de l'extracció
Observacions	
_____	
_____	
_____	

<sup>1</sup> Poseu-hi el número que correspongui:

1. Directives de l'Administració pública i d'empreses de deu persones assalariades o més. Professions associades a titulacions de segon i tercer cicle universitari.
2. Directives d'empreses de menys de deu persones assalariades. Professions associades a titulacions de primer cicle universitari. Tècniques i professionals de suport. Artistes i esportistes.
3. Administratives i professionals de suport a la gestió administrativa i financera. Treballadores dels serveis personals i de seguretat. Treballadores per compte d'altri. Supervisores de treballadors manuals.
4. Treballadores manuals qualificades.
5. Treballadores manuals semiqualficades.
6. Treballadores no qualificades.
7. Dones en atur.
8. Mestresses de casa.

<sup>2</sup> Poseu-hi el número que correspongui:

1. Sense estudis.
2. Estudis primaris.
3. Estudis secundaris de batxillerat.
4. Estudis secundaris de formació professional.
5. Estudis universitaris de grau mitjà (diplomatures).
6. Estudis universitaris de grau superior (licenciatures).

## Annex 6. Model d'informe de resultats del cribatge d'anomalies cromosòmiques del primer trimestre

### Identificació del laboratori

Laboratori de bioquímica de referència pel cribatge prenatal d'anomalies cromosòmiques		Telèfon
Adreça	Població	Codi postal

### Dades de l'obstetre/a o llevador/a sol·licitant

Nom i cognoms		Centre de treball	Telèfon
Adreça	Població	Codi postal	

### Dades de l'embarassada

Nom	Cognoms	CIP	Edat en la data prevista de part anys		
Pes	Embaràs	Fumadora	Diabetis <i>mellitus</i> insulínolodependent		
kg	<input type="checkbox"/> Únic <input type="checkbox"/> Gemel·lar monocorial <input type="checkbox"/> Gemel·lar bicorial	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí		
Data de l'extracció de sang	Edat gestacional el dia de l'extracció ( <i>calculada a partir de la LCC</i> )		setmanes	dies	
Data de l'ecografia	Edat gestacional el dia de l'ecografia	Mesura de la LCC	setmanes	dies	mm

### Resultats

Nivell de f $\beta$ -hCG en sèrum matern ng/ml (MOM)	Nivell de PAPP-A en sèrum matern U/ml (MoM)	Mesura de la translucidesa nugal del fetus mm (MOM)
Altres comentaris ( <i>si escau</i> )		

### Risc de síndrome de Down

1/

### Risc d'Edwards/Patau

1/

### Observacions

Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Risc baix	Síndrome d'Edwards/Patau <input type="checkbox"/> Risc baix
Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Risc mitjà	Síndrome d'Edwards/Patau <input type="checkbox"/> Risc mitjà
Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Risc alt	Síndrome d'Edwards/Patau <input type="checkbox"/> Risc alt
Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Risc molt alt	Síndrome d'Edwards/Patau <input type="checkbox"/> Risc molt alt
Altres comentaris ( <i>si escau</i> )	

Signatura del/de la professional responsable

Data de l'informe

## Annex 7. Model d'informe de resultats del cribatge d'anomalies cromosòmiques del segon trimestre

### Identificació del laboratori

Laboratori de bioquímica de referència pel cribatge prenatal d'anomalies cromosòmiques		Telèfon
Adreça	Població	Codi postal

### Dades de l'obstet/a o llevador/a sol·licitant

Nom i cognoms		Centre de treball
Adreça	Població	Codi postal

### Dades de l'embarassada

Nom	Cognoms	CIP	Edat en la data prevista de part anys
Pes kg	Embaràs <input type="checkbox"/> Únic <input type="checkbox"/> Gemel·lar monocorial <input type="checkbox"/> Gemel·lar bicorial	Fumadora <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Diabetis <i>mellitus</i> insulíndependent <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí
Data de l'extracció	Edat gestacional el dia de l'extracció ( <i>calculada a partir de la LCC</i> ) setmanes                      dies		

### Resultats

Nivell de f $\beta$ -hCG en sèrum matern ng/ml (MOM)	Nivell d'a-fetoproteïna en sèrum matern UI/ml (MOM)	Nivell d'estriol en sèrum matern UI/ml (MOM)
Si s'ha efectuat una correcció, especifiqueu-ne el motiu		Nivell d'inhibina en sèrum matern UI/ml (MOM)

### Risc de síndrome de Down

1/

### Risc d'Edwards/Patau

1/

### Observacions

Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Risc baix	Síndrome d'Edwards/Patau <input type="checkbox"/> Risc baix
Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Risc mitjà	Síndrome d'Edwards/Patau <input type="checkbox"/> Risc mitjà
Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Risc alt	Síndrome d'Edwards/Patau <input type="checkbox"/> Risc alt
Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Risc molt alt	Síndrome d'Edwards/Patau <input type="checkbox"/> Risc molt alt

Altres comentaris (*si escau*)

Signatura del/de la professional responsable

Data de l'informe

## Annex 8. Model d'informe de resultats de la prova del DNA fetal lliure en sang materna

### Identificació del laboratori

Nom del laboratori de genètica de referència pel DNA fetal lliure en sang materna Telèfon

Adreça Població Codi postal

### Dades de l'obstetre/a o llevador/a sol·licitant

Nom i cognoms Centre de treball

### Dades de l'embarassada

Nom Primer cognom Segon cognom CIP

Data de l'extracció Edat gestacional el dia de l'extracció (calculada a partir de la LCC) setmanes dies

Data de l'ecografia Edat gestacional el dia de l'ecografia setmanes dies

### Resultats

Síndrome de Down Síndrome d'Edwards/Patau  
 Risc alt  Risc baix  Risc alt  Risc baix

### Observacions

Signatura del/de la professional responsable

Data de l'informe



## Annex 9. Model d'informe de resultats de cariotip convencional

### Identificació del laboratori

Nom del laboratori de citogenètica de referència pel cariotip		Telèfon
Adreça	Població	Codi postal

### Dades de l'obstetre/a o llevador/a sol·licitant

Nom i cognoms	Centre de treball
---------------	-------------------

### Dades de l'embarassada

Nom	Cognoms	CIP	Edat en la data prevista de part anys
Data de naixement	Sexe del fetus		
Número d'història clínica	Indicació		
Consentiment informat	Tipus de mostra		
Data de realització	Tècnica emprada		
Resolució (nombre de bandes analitzades)	Nombre de metafases analitzades		

### Resultats

### Observacions

Nota: Aquest resultat no inclou les troballes interpretades com variants de la normalitat i està subjecte a les reserves pròpies. D'aquest tipus d'estudis, principalment la no detecció de mosaics de baixa freqüència o petites alteracions estructurals. En alguns casos, no es pot fer un diagnòstic de seguretat, a causa de la troballa d'un mosaïcisme (dues poblacions cel·lulars amb cromosomes diferents) o d'una anomalia que se sospita que només està present a la placenta. Per completar el diagnòstic pot ser recomanable una nova prova invasiva.

Signatura del/de la professional responsable

Data de l'informe

## Annex 10. Model d'informe de resultats de micromatrius (microarrays) de DNA

### Identificació del laboratori

Nom del laboratori de genètica de referència per micromatrius de DNA		Telèfon
Adreça	Població	Codi postal

### Dades de l'obstetre/a o llevador/a sol·licitant

Nom i cognoms	Centre de treball
---------------	-------------------

### Dades de l'embarassada

Nom	Cognoms	CIP	Edat en la data prevista de part anys
Data de naixement	Sexe del fetus		
Número d'història clínica	Indicació		
Consentiment informat	Tipus de mostra		
Data de realització de la prova invasiva	Tècnica emprada		

### Resultats

Fòrmula ISCN
--------------

### Observacions

### Descripció de la prova

S'analitza el nombre de còpies en el DNA mitjançant hibridació genòmica/SNP comparada amb una resolució mitjana de\*\* Kb (pot ser inferior en algunes regions i superior en les regions definides pel consorci ISCA o International Standards for Cytogenomic Arrays). Aquest estudi no detecta reorganitzacions equilibrades en regions no suficientment representades en la micromatriu, poliploidies (micromatriu de CGH), alguns mosaics de grau baix, unisomies uniparentals i mutacions puntuals.

### Informació tècnica

Tipus de micromatriu
Programari d'anàlisi i interpretació de la micromatriu
Paràmetres de qualitat DRLS
Programari d'interpretació de les CNV
Genoma de referència
Signatura del/de la professional responsable
Data de l'informe

## Annex 11. Model de consentiment informat per al cribratge d'anomalies cromosòmiques

\_\_\_\_\_ (nom i cognoms), de \_\_\_\_\_ anys d'edat,  
amb el DNI \_\_\_\_\_ i amb domicili a \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ (nom i cognoms), amb el DNI \_\_\_\_\_  
en qualitat de \_\_\_\_\_ (pare/mare/tutor legal)

### DECLARO

He llegit l'apartat de la Guia per a l'embarassada sobre el cribratge combinat del primer trimestre (o del segon trimestre), d'acord amb el Protocol del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

He tingut la oportunitat de fer les preguntes que he considerat necessàries i aquestes han sigut contestades satisfactòriament.

Se m'ha explicat, entenc i accepto:

1. Que es tracta d'una tècnica que combina en el primer trimestre l'ús de l'ecografia, l'anàlisi de la meua sang i la meua edat a l'efecte d'establir un índex de risc de les possibles alteracions cromosòmiques fetals. En el segon trimestre només es practica una analítica de sang. Es tracta, per tant, d'una prova de detecció del risc i no d'una prova diagnòstica.
2. Que aquesta prova únicament és capaç de calcular el risc que tinc en aquest embaràs que el fetus presenti una alteració cromosòmica, com ara la síndrome de Down, entre d'altres.
3. Que la prova no serveix per detectar anomalies morfològiques fetals (malformacions) ni anomalies d'una altra naturalesa (bioquímiques, metabòliques, incloent-hi els trastorns genètics mendelians, etc.).
4. Que, si la prova indica que hi ha un risc molt alt (entre 1/2 i 1/9), se m'ha d'oferir fer-me una prova invasiva (biòpsia coriònica o amniocentesi, segons el criteri mèdic), que té caràcter diagnòstic.
5. Que, en cas que surti un nivell de risc alt, entre 1/10 i 1/250, se m'ha d'oferir la possibilitat de fer-me una anàlisi de sang o bé un procediment invasiu, per determinar amb certesa si el fetus pateix la síndrome de Down, d'Edwards/Patau. Si el risc és intermedi (entre 1/251 i 1/1100), se m'ha d'oferir la possibilitat de fer-me una analítica de sang per determinar amb certesa si el fetus pateix la síndrome de Down, d'Edwards o de Patau.
6. Que, si la prova resulta de risc baix (inferior a 1/1100), no està justificat fer-me cap prova més i he de seguir el control de l'embaràs segons el protocol establert.
7. Que la prova detecta aproximadament un 95% dels casos patològics, té una taxa baixa de resultats falsos positius (en menys del 2% de la població estudiada amb resultats positius, després no es confirma cap anomalia). És possible que, per les limitacions pròpies de la tècnica, no es detectin en alguns casos les anomalies cromosòmiques objecte d'aquest programa (resultat falsos negatius).
8. Que, en qualsevol moment abans de practicar la prova, i sense necessitat de donar cap explicació, puc revocar el consentiment que ara concedeixo.

Per tant, manifesto voluntàriament que estic satisfeta amb la informació rebuda i que he entès perfectament les possibilitats i les limitacions de la prova esmentada, i per això:

**CONSENTEIXO**

**NO CONSENTEIXO**

Que se'm practiqui el cribratge combinat del primer o segon trimestre per establir el risc d'anomalies cromosòmiques fetals.

Signatura El/la professional sanitari/ària	Signatura La pacient	Signatura Pare, mare o tutor/a legal

### REVOCACIÓ

\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ anys, amb el DNI \_\_\_\_\_  
i amb domicili a \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ anys, amb el DNI \_\_\_\_\_  
i el domicili a \_\_\_\_\_  
en qualitat de pare, mare, tutor/a legal de la pacient \_\_\_\_\_

REVOCO el consentiment prestat en data \_\_\_\_\_ i no desitjo continuar el procediment, que dono en aquesta data per finalitzat.

\_\_\_\_\_ Lloc i data  
Signatura de la dona gestant, pare, mare o tutor/a legal de la dona gestant

## Annex 12. Model de consentiment informat per a amniocentesi

\_\_\_\_\_ (nom i cognoms), de \_\_\_\_\_ anys d'edat,  
amb el DNI \_\_\_\_\_ i amb domicili a \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ (nom i cognoms),  
en qualitat de \_\_\_\_\_ (pare/mare/tutor legal)

### DECLARO

1. Que he sol·licitat a \_\_\_\_\_  
(nom i cognoms del/de la facultatiu/iva que faci l'extracció de la mostra de líquid amniòtic)  
i a \_\_\_\_\_  
(nom del laboratori) l'extracció de líquid amniòtic per a la realització de l'estudi cromosòmic del fetus

2. Que es tracta d'una tècnica invasiva que consisteix en una punció a través de la paret abdominal i uterina de la mare fins a la cavitat amniòtica, per obtenir líquid amniòtic, el qual conté cèl·lules fetals necessàries per a l'estudi cromosòmic.

3. Que encara que és una tècnica segura, hi ha risc d'avortament en aproximadament el 0,11% dels casos. He estat avisada i informada d'altres possibles riscos, com ara ruptura de membranes, hemorràgia o infecció.

4. Que el procediment pot fracassar perquè no s'aconsegueixi l'extracció del líquid amniòtic o per problemes de laboratori que impedeixin l'emissió d'un diagnòstic complet.

5. Que el resultat només ens informarà de possibles anomalies cromosòmiques, i no de defectes congènits d'una altra naturalesa i que, per tant, el resultat normal d'un estudi cromosòmic no garanteix que la criatura neixi sense defectes ni sense retard mental.

6. Que m'han explicat i he entès les recomanacions que he de seguir després del procediment.

7. Que he entès les explicacions que m'han facilitat en un llenguatge clar i senzill, i que el facultatiu o facultativa que m'ha atès m'ha permès fer totes les observacions i m'ha aclarit tots els dubtes que li he plantejat.

8. Que també entenc que, en qualsevol moment i sense necessitat de donar cap explicació, puc revocar aquest consentiment. Per això, manifesto que estic satisfeta amb la informació rebuda i que entenc l'abast i els riscos del procediment.

Per això,

**CONSENTEIXO**

**NO CONSENTEIXO**

Que se'm faci una amniocentesi

\_\_\_\_\_ Lloc i data

Signatura

El/la professional sanitari/ària

Signatura

La dona gestant, pare, mare o tutor/a legal de la dona gestant

## REVOCACIÓ

\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ anys, amb el DNI \_\_\_\_\_  
i amb domicili a \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, amb el DNI \_\_\_\_\_  
i amb domicili a \_\_\_\_\_  
en qualitat de pare, mare, tutor/a legal de la dona gestant \_\_\_\_\_

REVOCO el consentiment concedit en data \_\_\_\_\_ i no desitjo continuar el procediment, que dono en aquesta data per finalitzat.

\_\_\_\_\_  
Lloc i data  
Signatura de la dona gestant, pare, mare o tutor/a legal de la dona gestant

### Annex 13. Model de consentiment informat per a biòpsia coriònica

\_\_\_\_\_ (nom i cognoms), de \_\_\_\_\_ anys d'edat,  
amb el DNI \_\_\_\_\_ i amb domicili a \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ (nom i cognoms),  
en qualitat de \_\_\_\_\_ (pare, mare, tutor/a legal)  
*(nom a qui es practica el procediment)*

#### DECLARO

Que he sol·licitat a \_\_\_\_\_  
*(nom i cognoms del facultatiu obstetre o facultativa obstetra que faci l'extracció de la mostra)*

i a \_\_\_\_\_  
*(nom del laboratori)* l'extracció d'una mostra de còrion per a la investigació cromosòmica del fetus.

1. Que es tracta d'una tècnica invasiva que es pot fer per via transabdominal (a través de l'abdomen matern) o per via transcervical (a través del coll de l'úter), que suposa la introducció d'una agulla o pinça específica, o de totes dues, per obtenir material coriònic per fer l'anàlisi cromosòmica. Pot ser necessària anestèsia local en cas d'optar per la via transabdominal. En el meu cas, desitjo utilitzar la via \_\_\_\_\_
2. Que es tracta d'una tècnica que comporta uns riscos potencials que poden afectar la continuació de la gestació, com avortament en aproximadament el 0,22% dels casos, ruptura de membranes, hematomes retrocoriònics i/o intracoriònics, sagnada vaginal (40-50% casos) i/o infecció.
3. Que, a causa de la meua situació actual, el professional sanitari o la professional sanitària m'ha explicat que poden augmentar o aparèixer riscos o complicacions com ara \_\_\_\_\_
4. Que el procediment pot fracassar en cas de no poder obtenir material coriònic adequat o suficient, o per problemes de laboratori.
5. Que els estudis de laboratori tenen una fiabilitat molt elevada, amb les limitacions pròpies de cada tècnica. En alguns casos, no és possible obtenir un diagnòstic de seguretat i poden ser necessàries altres tècniques per tal de poder completar l'estudi a fi d'emetre'n el diagnòstic (0,5-1%).
6. Que el resultat només ens informarà de possibles anomalies cromosòmiques, i no d'anomalies congènites d'una altra naturalesa i, per tant, el resultat normal d'un estudi cromosòmic específic no garanteix que la criatura neixi sense defectes ni sense retard mental.
7. Que m'han explicat i he entès les recomanacions que he de seguir després del procediment.
8. Que he entès les explicacions que se m'han facilitat en un llenguatge clar i senzill, i el facultatiu o la facultativa que m'ha atès m'ha permès fer totes les observacions i m'ha aclarit tots els dubtes que li he plantejat.
9. Que se m'ha informat que en cas de troballes o anomalies en l'estudi cromosòmic tindrè accés a l'assessorament genètic.
10. Que entenc que, en qualsevol moment i sense necessitat de donar cap explicació, puc revocar el consentiment que ara dono.

Per això, manifesto que estic satisfeta amb la informació rebuda i que entenc l'abast i els riscos del procediment i

**CONSENTEIXO**

**NO CONSENTEIXO**

Que se'm faci una biòpsia coriònica

\_\_\_\_\_ Lloc i data

Signatura

El/la professional sanitari/ària

Signatura

La dona gestant, pare, mare o tutor/a legal de la dona gestant

### REVOCACIÓ

\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ anys, amb el DNI \_\_\_\_\_

i amb domicili a \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, amb el DNI \_\_\_\_\_

i amb domicili a \_\_\_\_\_

en qualitat de *pare, mare, o tutor/a legal de la dona gestant* \_\_\_\_\_

REVOCO el consentiment concedit en data \_\_\_\_\_ i no desitjo continuar el procediment, que dono en aquesta data per finalitzat.

\_\_\_\_\_ Lloc i data

Firma de la dona gestant, pare, mare o tutor/a legal de la dona gestant



## Annex 14. Model de consentiment informat per a l'estudi cromosòmic per micromatrius/ microarrays de DNA

### Dades de l'embarassada

Nom i cognoms

Data de naixement

Número d'història clínica

Consentiment informat

Sol·licitant

Data de la petició

Data de l'informe

### Descripció de la prova

1. La micromatriu/microarray de DNA requereix DNA amb prou quantitat i qualitat. En cas de mostra insuficient o de contaminació amb cèl·lules maternes, el resultat es pot endarrerir o bé pot caldre una mostra nova.
2. La micromatriu/microarray no detecta les anomalies cromosòmiques que no alteren la quantitat del material genètic (translocacions equilibrades, inversions), ni les petites anomalies que estiguin per sota de la resolució de la micromatriu, ni tampoc les anomalies que estiguin en proporció baixa.
3. En alguns casos, es recomana una anàlisi dels pares per aclarir les implicacions clíniques de les troballes.
4. La micromatriu de DNA només diagnostica anomalies cromosòmiques i subcromosòmiques que impliquin un guany o pèrdua de material genètic, però no d'altres alteracions genètiques degudes a mutacions puntuals (malalties monogèniques), ni anomalies congènites no genètiques. Per tant, un resultat normal no descarta la possibilitat que el nadó pugui patir anomalies d'altres tipus.
5. S'ha d'informar només sobre les alteracions o troballes accidentals patològiques amb afectació dins de l'edat infantil i amb tractament preventiu. Per tant, no s'informa sobre les troballes que no tinguin significació clínica (benignes), ni sobre les que tenen un significat incert d'acord amb els coneixements actuals.
6. S'ha d'informar només a petició explícita de l'embarassada:
  - a. Les alteracions responsables de malalties d'aparició tardana, tenint en compte que un dels progenitors pot ser portador de la mateixa alteració.
  - b. Les malalties de penetrància baixa (quan només poques persones de les que tenen un canvi genètic determinat presenten la malaltia).
7. La legislació vigent determina que, a partir de la setmana 24 de gestació, les interrupcions voluntàries de l'embaràs siguin autoritzades per un comitè d'experts designats pel Servei Català de la Salut.

He estat informada sobre l'anàlisi genètica mitjançant micromatriu de DNA i de les limitacions que té. Se m'ha informat de manera entenedora i m'han respost les meves preguntes, per la qual cosa prenc lliurement la decisió d'autoritzar el procediment esmentat i el processament de la mostra, amb el ben entès que me'n podré desdir lliurement. També podré contactar amb l'equip mèdic per resoldre qualsevol dubte que tingui.

Signatura de la dona gestant i/o representant

Signatura de l'obstetre/a o llevador/a

DNI \_\_\_\_\_

Núm. de treballador/a \_\_\_\_\_

Dono consentiment per a l'emmagatzematge i la conservació de les mostres romanents de diagnòstic, en cas que s'hagin d'utilitzar en un futur per a estudis de la mateixa família, d'acord amb el que estableix la Llei 14/2007, de 3 de juliol, de recerca biomèdica.

Signatura de la dona gestant i/o representant

Barcelona, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

### REVOCACIÓ DE CONSENTIMENT

\_\_\_\_\_ (nom i cognoms) de \_\_\_\_\_ anys,  
amb el DNI \_\_\_\_\_ i amb domicili a \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ (nom i cognoms),  
amb el DNI \_\_\_\_\_ i amb domicili a \_\_\_\_\_  
en qualitat de (pare, mare, tutor/a legal de la dona gestant)

REVOCO el consentiment concedit en data \_\_\_\_\_ i no desitjo continuar el procediment, que dono en aquesta data per finalitzat.

\_\_\_\_\_ (Lloc i data)  
Firma de la dona gestant, pare, mare o tutor/a legal de la dona gestant

**Annex 15. Model de consentiment informat per la prova de DNA fetal lliure en sang materna**

\_\_\_\_\_ (nom i cognoms), de \_\_\_\_\_ anys d'edat,  
amb el DNI \_\_\_\_\_ i amb domicili a \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ (nom i cognoms), amb el DNI \_\_\_\_\_  
en qualitat de \_\_\_\_\_ (pare/mare/tutor legal)

**DECLARO**

He llegit i se m'ha explicat el full informatiu sobre la prova de DNA fetal lliure en sang materna i l'entenc.

He tingut la oportunitat de fer les preguntes que he considerat necessàries i aquestes han sigut contestades satisfactòriament.

1. Se m'ha informat i comprenc que la prova de DNA fetal lliure en sang materna és una prova de cribratge i que el resultat "anòmal" no significa necessàriament que el fetus tingui una anomalia cromosòmica (falsos positius). Igualment, entenc que un resultat "normal" no exclou per complet l'existència d'una anomalia cromosòmica (falsos negatius).
2. Com que es tracta d'una prova de cribratge, entenc que no és una prova diagnòstica, ni tampoc serveix per detectar trisomies en mosaic (quan no totes les cèl·lules tenen la trisomia), ni trisomies parcials (quan només afecta a una part d'un cromosoma) o translocacions (canvis en la localització de fragments cromosòmics).
3. Entenc que un resultat "compatible amb la presència de trisomia" s'haurà de confirmar a través d'una tècnica invasiva (amniocentesi o, en alguns casos, biòpsia corial).
4. M'han explicat que un resultat normal no elimina la possibilitat de que el fetus pugui tenir una altra anomalia cromosòmica (que no sigui trisomia 21, 18 ni 13), una altra anomalia genètica o una malformació, ni que garanteixi un fetus sa.
5. Se m'ha explicat que en algunes ocasions no es pot obtenir un resultat perquè no hi ha prou DNA fetal lliure i s'haurà de plantejar si es realitza una segona extracció de sang o bé una prova invasiva.
6. Que, en qualsevol moment, abans de practicar la prova, i sense necessitat de donar cap explicació, puc revocar el consentiment que ara concedeixo.

Per tant, manifesto voluntàriament que estic satisfeta amb la informació rebuda i que estic d'acord en realitzar la prova de DNA fetal lliure en sang materna per la detecció de les trisomies 21, 18 i 13.

**CONSENTEIXO**

**NO CONSENTEIXO**

Signatura de l'obstetre/a o llevador/a	Signatura La dona gestant	Signatura Pare, mare o tutor/a legal

## REVOCACIÓ

\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ anys, amb el DNI \_\_\_\_\_  
i amb domicili a \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ anys, amb el DNI \_\_\_\_\_  
i el domicili a \_\_\_\_\_  
en qualitat de pare, mare, tutor/a legal de la dona gestant \_\_\_\_\_

REVOCO el consentiment prestat en data \_\_\_\_\_ i no desitjo continuar el procediment, que dono en aquesta data per finalitzat.

\_\_\_\_\_ Lloc i data  
Signatura de la dona gestant, pare, mare o tutor/a legal de la dona gestant

## Annex 16. Variables incloses en la base de dades de registre de salut maternoinfantil diagnòstic prenatal i neonatal del Departament de Salut

Camp	Tipus de camp	Observacions
Id.	Text (20)	
CIP	Text (14) Domini Gestant RCA	
Nom	Text (20)	
Primer Cognom	Text (20)	
Segon Cognom	Text (20)	
Data naixement	Data	
Edat	Numèric (3)	
Nacionalitat	Domini País	
Primer telèfon	Text (9)	
Segon telèfon	Text (9)	
Adreça	Text (200)	
Municipi	Text (60) Domini Municipis d'Espanya	
Codi postal	Text (10)	
Codi Abs	Numèric (3) Domini Codi Abs	
Regió sanitària	Text (20)	
	Domini Relació Municipi - Regió Sanitària	
Ètnia	Text (20) Domini Ètnia	Valors possibles: 1. Blanca 2. Negra 3. Grog 4. Àrab (Magreb) 5. Altres
Data Cribratge	Mes	
Data Cribratge	Any	
Fecundació IV		
Donació òvuls		
Edat donant	Numèric (2)	
Òvuls propis congelats		
Edat en l'extracció	Numèric (2)	
Pes	Numèric (3)	
Talla	Numèric (3)	

Camp	Tipus de camp	Observacions
IMC	Numèric (4,2)	
Fumadora 1	Check	
Nombre cigarretes/ dia	Domini	Visible si la variable "Fumadora 1" està seleccionada. Valors possibles: 1 = 0; 2 = 1; 3 = 2; 4 = 3; 5 = 4; 6 = 5; 7 = 6 a 9; 8 = 10 a 15; 9 = > 15
Diabetis mellitus tipus I		
Trisomia 21 prèvia		
Trisomia 13 / 18 prèvia		
Defecte Tub Neural previ		
Situació laboral*	Domini Situació laboral	
Nivell d'estudis	Text (10) Domini Nivell estudis	1. No te estudis 2. Estudis primaris 3. Estudis secundaris de batxillerat 4. Estudis secundaris de formació professional 5. Estudis universitaris de grau mitjà (diplomatura) 6. Estudis universitaris de grau superior (llicenciatures)
Centre de sol·licitud Bioquímica (1)	Text (10) Domini	Valors possibles: 1. CAP 2. ASSIR 3. Hospital 4. Llevadora
	Text (10) Domini	

\* Situació laboral

Codi	Descripció	Ajuda
1	Directives >= 10 persones/Universitàries 2n-3r cicle	Directives de l'Administració Pública i d'empreses de 10 o més persones assalariades. Professions associades a titulacions de segon i tercer cicle universitari.
2	Direct < 10 pers/Universitat 1r C/Artistes/ Esportistes	Directives de l'Administració Pública i d'empreses de menys de 10 persones assalariades. Professions associades a titulacions de primer cicle universitari. Tècniques i professionals de suport. Artistes i esportistes.
3	Administratives/Supervisores	Administratives i professionals de suport a la gestió administrativa i financera. Treballadores dels serveis personals i de seguretat. Treballadores per compte d'altri. Supervisores de treballadors-ores manuals.
4	Treballadores manuals qualificades	
5	Treballadores manuals semiqualficades	
6	Treballadores manuals no qualificades	
7	Dones en atur	
8	Dones que treballen a casa	

Camp	Tipus de camp	Observacions
Data extracció sang	Data	
Laboratori	Text (10) Domini Laboratoris bioquímica	13 laboratoris de bioquímica amb codi del Departament de Salut
Edat gestacional Setmanes	Numèric (2)	
Edat gestacional Dies	Numèric (1)	
PAPP-A (UI/mL)	Numèric (3,2)	
PAPP-A M (MoM)	Numèric (3,2)	
βHCG (ng/mL)	Numèric (3,2)	
βHCG M (MoM)	Numèric (3,2)	
αFP (U/mL)	Numèric (3,2)	
αFP (MoM)	Numèric (3,2)	
Inhibina A (pg/mL)	Numèric (3,2)	
Inhibina A (MoM)	Numèric (3,2)	
uE3 (nmol/L)	Numèric (3,2)	
uE3 (MoM)	Numèric (3,2)	
Data ecografia	Data	
Edat gestacional per Ecografia Setmanes	Numèric (2)	
Edat gestacional per Ecografia Dies	Numèric (1)	
Ecografista	Text (10) Domini Ecografista	Valors possibles (l'listat ecografistes amb codi del Departament de Salut)
Centre on es fa la ecografia (1)	Text (10) Domini Centre sol·licitant	Valors possibles (l'listat centres amb codi del Departament de Salut)
Nombre de fetus	Numeric (1)	
Corionicitat	Text (10) Domini Corionicitat	Valors possibles: 1. Monocorial 2. Bicorial
Data estimada de part	Data	
Longitud cefalocaudal	Numèric (3,2)	
Translucidesa nual F1 TN	Numèric (3,2)	
Translucidesa nual F1 TN MoM	Numèric (3,2)	

Camp	Tipus de camp	Observacions
Translucidesa nual F2 TN	Numèric (3,2)	
Translucidesa nual F2 TN MoM	Numèric (3,2)	
Malformació ecogràfica	Text (10) Domini Malformació ecogràfica	Valors possibles: 1. Absència d'os nasal 2. Ductus abnormal 3. Regurgitació tricuspídea 4. Altres
Risc Sind. Down Fetus 1	Text (20)	
Risc Sind. Down Fetus 2	Text (20)	
Risc Sind. Edwards/S Patau Fetus 1	Text (20)	
Risc Sind. Edwards/S Patau Fetus 2	Text (20)	
Prova invasiva realitzada	Text (10) Domini Boolean + No consta	
Motiu no realitza prova invasiva	Text (10) Domini Motiu no realitza Tèc. Invasiva	Valors possibles: 1. Rebutja 2. Patologia de la mare (VIH...)
Data obtenció de la mostra	Data	
Centre prova invasiva (1)	Text (10) Domini Centre sol·licitant	Valors possibles (l'listat centres amb codi del Departament de Salut)
Edat gestacional Setmanes	Numèric (2)	
Edat gestacional dies	Numèric (2)	
Tipus mostra	Text (10) Domini Tipus Mostra	
Laboratori Estudi Genètic	Text (10) Domini Laboratori genètic	
Resultat Estudi genètic	Text (200)	
Síndrome	Text (10) Domini Aneuploïda	
Data extracció	Data	

Camp	Tipus de camp	Observacions
Centre extracció (1)	Text (10) Domini Centre sol·licitant	Valors possibles (l·listat centres amb codi del Departament de Salut)
Resultat	Text (10) Domini	Valors possibles: Positiu Negatiu
Cribratge complert	Check	Camp calculat. Valors possibles: 1. Sí (*) 2. No (per defecte)
Finalització de l'embaràs	Domini	Valors possibles: 1. IVE 2. Avortament espontani 3. Mort fetal 4. ILE

Camp	Tipus de camp	Observacions
Cas tancat en fase DP	Booleà Si/No	Valors possibles: • Sí, si hi ha informació escollida en "Finalització de l'embaràs" • No, per defecte  Quan és que No, vol dir que cal esperar les dades del moment dos. En cas contrari ja sabem que no arribaran.

## Annex 17. Taula d'indicadors de l'avaluació

INDICADOR	GRUP D'EDAT	FONT D'INFORMACIÓ	CÀLCUL DE L'INDICADOR	INTERPRETACIÓ
<b>DE PROCÉS</b>				
Cobertura anual total Nombre de dones que fan el cribratge / Total embarassos l'any a Catalunya	Tots	RMIDPN <sup>1</sup> RIVE <sup>2</sup>	Numerador: nombre de dones que fan cribratge del primer o segon trimestre. Denominador: nombre total d'embarassos aquest any.	Proporció de dones que fan el cribratge cada any a Catalunya
Cobertura del primer trimestre Nombre de dones que fan el cribratge abans de la setmana 14 / Total embarassos l'any a Catalunya	Tots	RMIDPN <sup>1</sup> RIVE <sup>2</sup>	Numerador: nombre de dones que fan cribratge abans de la setmana 14 de gestació. Denominador: nombre total d'embarassos aquest any.	Proporció de dones que participen en el cribratge del primer trimestre cada any a Catalunya
Cobertura del segon trimestre Nombre de dones que fan el cribratge després de la setmana 14 / Total d'embarassos l'any a Catalunya	Tots	RMIDPN <sup>1</sup> RIVE <sup>2</sup>	Numerador: nombre de dones que fan cribratge després de la setmana 14 de gestació. Denominador: nombre total d'embarassos aquest any.	Proporció de dones que participen en el cribratge del segon trimestre cada any a Catalunya
<b>DE RESULTAT</b>				
Resultat de risc molt alt, alt, intermedi i baix. Nombre de dones amb resultat positiu / Nombre de dones cribrades	Tots	RMIDPN <sup>1</sup>	Numerador: nombre de dones amb resultat de risc en el càlcul de risc de cribratge. Denominador: nombre de dones que han participat en el cribratge.	Proporció de dones amb un resultat positiu en el cribratge.
Proves invasives Nombre de dones que reben proves invasives / Total de dones amb resultat d'alt risc	Tots	RMIDPN <sup>1</sup>	Numerador: nombre de dones a les quals es fan proves invasives (amniocentesi, funiculocentesi o biòpsia coriònica). Denominador: nombre de dones amb resultat de risc.	Proporció de proves invasives realitzades sobre el total de proves indicades.
Sensibilitat	Tots	RMIDPN <sup>1</sup>	Numerador: nombre de proves positives (risc alt) en embarassos amb síndrome de Down. Denominador: nombre total d'embarassos amb síndrome de Down.	Probabilitat que per a un embaràs amb síndrome de Down s'obtingui en la prova de cribratge un resultat de risc alt.
Especificitat	Tots	RMIDPN <sup>1</sup>	Numerador: nombre de proves negatives (risc baix) en embarassos sans. Denominador: nombre total d'embarassos sans.	Probabilitat que per a un embaràs sa s'obtingui en la prova de cribratge un resultat de risc baix.
Valor predictiu positiu	Tots	RMIDPN <sup>1</sup>	Numerador: nombre de proves positives (risc alt) en embarassos amb síndrome de Down. Denominador: nombre total de proves amb resultat de risc alt.	Probabilitat de síndrome de Down si s'obté un resultat de risc alt en la prova
Valor predictiu negatiu	Tots	RMIDPN <sup>1</sup>	Numerador: nombre de proves negatives (risc baix) en embarassos amb síndrome de Down. Denominador: nombre total de proves amb resultat de risc baix.	Probabilitat d'embaràs sa si s'obté un resultat de risc baix en la prova.
Prevalença d'interrupcions de la gestació sobre el total d'afectats per síndrome de Down	Tots	RMIDPN <sup>1</sup> RIVE <sup>2</sup> CMBDAH <sup>3</sup>	Numerador: nombre d'interrupcions de la gestació per síndrome de Down. Denominador: nombre de nadons nascuts vius amb síndrome de Down més nombre d'interrupcions de la gestació per síndrome de Down.	Percentatge d'interrupcions de la gestació per síndrome de Down del total d'embarassos (nascuts i interrupcions de la gestació) diagnosticats amb síndrome de Down.

1. Registre de Salut Maternoinfantil, diagnòstic prenatal i neonatal del Departament de Salut.
2. Registre d'interrupcions voluntàries de l'embaràs (IVE) del Departament de Salut.
3. Registre del conjunt mínim de dades de l'alta hospitalària. Servei Català de la Salut.