
PROTOCOLO: CRIBADO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

CRIBADO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN: DIAGNÓSTICO PRENATAL I ASESORAMIENTO GENÉTICO

El Diagnóstico Prenatal tiene como objetivo la detección "in útero" de los defectos congénitos. Se entiende como defecto congénito toda anomalía en el desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente en el momento del nacimiento, aunque pueda manifestarse posteriormente, ya sea de carácter interno o externo, familiar o esporádico, hereditario o no, único o múltiple.

El Diagnóstico Prenatal incluye el proceso de estimación de riesgos de anomalías cromosómicas mediante el cribado en gestaciones de bajo riesgo o el asesoramiento genético en gestaciones de alto riesgo y los procedimientos diagnósticos invasivos para poder realizar los estudios cito/genéticos.

El objetivo del Asesoramiento Genético o Consejo Reproductivo consiste en determinar el riesgo "a priori" de un resultado reproductivo desfavorable, y ofrecer asesoramiento y medidas asequibles para su prevención. El proceso de Asesoramiento Genético pre o postconcepcional incluye los siguientes apartados:

- 1.1. Identificación de la causa específica y/o del riesgo reproductivo materno-fetal mediante la recogida e interpretación adecuada de la historia familiar, personal y reproductiva.
- 1.2. Información precisa sobre los riesgos de anomalía fetal, así como de los mecanismos de interferencia, con transmisión de esta información a la pareja de manera comprensiva, procurando disminuir la angustia asociada a la reproducción.
- 1.3. Valoración con la pareja de los beneficios y limitaciones de las diversas alternativas, de manera no dirigida.
- 1.4. Establecimiento de un plan de prevención primaria o secundaria.

2. RIESGO DE RECURRÉNCIA DE LAS ANOMALIAS CROMOSÓMICAS

El riesgo de recurrencia de una anomalía cromosómica (en una misma gestante) se ha estimado tradicionalmente en un 1 % y por tanto se recomendaba siempre prueba invasiva. Actualmente el riesgo de recurrencia se puede estimar de manera más exacta.

2.1 En cualquier anomalía cromosómica previa (en la misma gestante) se realizará un asesoramiento específico sobre los riesgos de la gestación actual en una visita de Asesoramiento Genético. En general, se pedirá siempre el cribado combinado de primer trimestre y se dejará siempre la posibilidad de realizar DNA libre (a excepción de una triploidía previa) o un procedimiento invasivo solo en función del antecedente.

2.2 Para calcular el riesgo de recurrencia de Síndrome de Down (T21 previa): Se añade un exceso de riesgo de trisomía 21 (T21) al riesgo obtenido en el cribado combinado de primer trimestre (o en su caso el cuádruple test de segundo trimestre, o el de la edad materna a partir de las 20 semanas). Este exceso de riesgo disminuye en función de la edad materna en el momento de la gestación previa con trisomía 21. De manera que, una gestación previa con trisomía 21 hasta los 27 años comportará un riesgo superior a 1/250 en una gestación posterior. Contrariamente, una trisomía 21 previa en edades

PROTOCOLO: CRIBADO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

avanzadas únicamente supondrá un aumento marginal del riesgo de trisomía 21 para una gestación posterior. Se puede usar la calculadora <https://appsjuan.shinyapps.io/myhgapp/> para añadir el exceso de riesgo. No se debe utilizar el exceso de riesgo fijo (independiente de la edad materna) que aplican en la mayoría de softwares de cálculo y sobretodo no deben aplicarse los 2 excesos de riesgo en el mismo cribado.

Edad materna (en momento de la gestación afectada)	Homotrisomia		Heterotrisomia	
	Riesgo para 1000 embarazos	Exceso de riesgo 1/X	Riesgo para 1000 embarazos	Exceso de riesgo 1/X
20	4.9	204	3.7	272
21	4.9	204	3.7	272
22	4.8	208	3.6	278
23	4.7	211	3.5	284
24	4.6	218	3.5	290
25	4.5	222	3.4	296
26	4.3	234	3.2	310
27	4.1	243	3.1	325
28	3.8	264	2.9	351
29	3.5	288	2.6	381
30	3.2	316	2.4	417
31	2.8	362	2.1	476
32	2.3	436	1.7	580
33	1.9	527	1.4	702
34	1.5	666	1.1	889
35	1.2	844	0.9	1111
36	0.9	1151	0.7	1481
37	0.6	1582	0.5	2222
38	0.5	2110	0.4	2667
39	0.4	2532	0.3	3333
40	0.3	3165	0.2	4444
41	0.2	4219	0.2	6667
42	0.2	6329	0.2	6667
43	0.2	6329	0.2	6667
44	0.2	6329	0.2	6667
45	0.2	6329	0.2	6667
46	0.1	12658	0.1	13333
47	0.1	12658	0.1	13333
48	0.1	12658	0.1	13333
49	0.1	12658	0.1	13333
50	0.1	12658	0.1	13333

Exceso de riesgo de trisomía 21 después de una trisomía 21 en función de la edad materna durante el embarazo afectado (homotrisomia). Las dos últimas columnas de la tabla muestran el exceso de riesgo de trisomía 21 después de una trisomía diferente en función de la edad materna en el momento del embarazo afectado (heterotrisomia). (Grande M, et al. Matern Fetal Neonatal Med. 2016 Sep 21:1-3. doi: 10.1080/14767058.2016.1219990.)

2.3 Riesgo de trisomía 21 después de otra trisomía previa: existe un exceso de riesgo de heterotrisomía tanto después de una trisomía autosómica viable, como de una no viable o de una trisomía sexual. Se

PROTOCOLO: CRIBADO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

sumará el exceso de riesgo correspondiente a la edad materna en el momento de la trisomía al del cribado combinado. Su puede usar la calculadora <https://appsjuan.shinyapps.io/myhgapp/>.

2.4. El riesgo resultante de T21 se clasificará en las mismas categorías que se definen para el test combinado de primer trimestre.

2.5 Riesgo de recurrencia de la monosomía X y triploidía: no existe un riesgo aumentado de trisomía 21 o de otras trisomías por encima de lo esperado por edad materna. Hay un cierto riesgo teórico de recurrencia de la misma anomalía debido a un eventual mosaicismo germinal.

2.6 Down familiar: en caso de cualquier trisomía 21 en las familias de los progenitores, se deberá consultar el cariotipo de caso afecto, o bien realizar el cariotipo del progenitor que sea familiar suyo. Únicamente habrá un riesgo aumentado en la presente gestación cuando el Down sea causado por una translocación desequilibrada y el progenitor sea portador de la translocación en equilibrio. En caso contrario, los riesgos corresponden al de la población general.

3. CRIBADO

3.1 COMBINADO BIOQUÍMICO-ECOGRÁFICO DEL PRIMER TRIMESTRE

Es el método de cribado de primera elección en nuestro medio, ya que presenta una tasa de detección de trisomía 21 (T21) del 90% para una tasa de falsos positivos del 4%. Consiste en la estimación de las probabilidades de que el feto esté afectado del síndrome de Down, Edwards o Patau (T21, T18 y T13) a partir del riesgo inherente a la edad materna, modificado por la desviación encontrada en los marcadores ecográficos y bioquímicos de primer trimestre. Se realiza de rutina a todas las gestantes, independientemente de cuál sea su edad, en las que no se tenga constancia de un riesgo aumentado de anomalía cromosómica parental y que consulten antes de las 13.6 semanas. El proceso consiste en una extracción de sangre materna y una ecografía, preferiblemente en 2 períodos gestacionales diferenciados, aunque en consultas tardías se puede realizar todo el mismo día.

3.1.1. La extracción de sangre se realizará entre las 7.6 y 13.6 semanas por amenorrea, preferentemente a las 8-10 semanas. No hace falta que la gestante esté en ayunas, ni que se haya realizado una ecografía de datación previa. En el Laboratorio se determinarán los niveles de la fracción β libre de la gonadotrofina coriónica ($f\beta$ -hCG) y de la proteína placentaria A asociada al embarazo (PAPP-A). Los valores obtenidos se expresarán en múltiples de la mediana (MoM) después de haberse comunicado la edad gestacional ecográfica.

3.1.2. La ecografía se practicará entre las 11.2 y 13.6 semanas (CRL 45-80), preferentemente a las 12 semanas, con el objetivo de datar la gestación, descartar la gestación múltiple y valorar la translucencia nucal (TN). Se utilizará el percentil 50 de la tabla de Robinson & Fleming (1975) como única tabla de datación de la gestación a partir del CRL.

Fuera del rango 45-80 mm de CRL se procederá como se indica a continuación:

- CRL < 45 mm: se reprogramará la ecografía. La bioquímica se repetirá en caso que se hubiese extraído antes de las 7.6 s.
- CRL 81-84 mm: es factible si la extracción de sangre se ha realizado antes de las 14.0 semanas (hasta un CRL 80 mm).
- CRL > 84 mm: requiere realizar cribado de segundo trimestre.

PROTOCOLO: CRIBADO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

CRL (mm)	GA (wks + days)		
	50 th centile	5 th centile	95 th centile
5	6+0	5+2	6+5
6	6+2	5+4	7+0
7	6+3	5+6	7+1
8	6+5	6+0	7+2
9	6+6	6+2	7+4
10	7+1	6+3	7+5
11	7+2	6+4	8+0
12	7+3	6+5	8+1
13	7+4	7+0	8+2
14	7+5	7+1	8+3
15	7+6	7+2	8+4
16	8+1	7+3	8+5
17	8+2	7+4	8+6
18	8+3	7+5	9+0
19	8+3	7+6	9+1
20	8+4	8+0	9+2
21	8+5	8+1	9+3
22	8+6	8+1	9+4
23	9+0	8+2	9+5
24	9+1	8+3	9+6
25	9+2	8+4	9+6
26	9+3	8+5	10+0
27	9+3	8+6	10+1
28	9+4	8+6	10+2
29	9+5	9+0	10+3
30	9+6	9+1	10+3
31	9+6	9+2	10+4
32	10+0	9+2	10+5
33	10+1	9+3	10+6
34	10+2	9+4	10+6
35	10+2	9+5	11+0
36	10+3	9+5	11+1
37	10+4	9+6	11+1
38	10+4	10+0	11+2
39	10+5	10+0	11+3
40	10+6	10+1	11+3
41	10+6	10+2	11+4
42	11+0	10+2	11+5
43	11+0	10+3	11+5
44	11+1	10+3	11+6
45	11+2	10+4	11+6
46	11+2	10+5	12+0
47	11+3	10+5	12+1
48	11+4	10+6	12+1
49	11+4	10+6	12+2
50	11+5	11+0	12+2
51	11+5	11+1	12+3
52	11+6	11+1	12+4
53	11+6	11+2	12+4
54	12+0	11+2	12+5
55	12+1	11+3	12+5
56	12+1	11+3	12+6
57	12+2	11+4	12+6
58	12+2	11+4	13+0
59	12+3	11+5	13+0
60	12+3	11+6	13+1
61	12+4	11+6	13+1
62	12+4	12+0	13+2
63	12+5	12+0	13+3
64	12+5	12+1	13+3
65	12+6	12+1	13+4
66	12+6	12+2	13+4
67	13+0	12+2	13+5
68	13+0	12+3	13+5
69	13+1	12+3	13+6
70	13+1	12+4	13+6
71	13+2	12+4	14+0
72	13+2	12+5	14+0
73	13+3	12+5	14+0
74	13+3	12+6	14+1
75	13+4	12+6	14+1
76	13+4	13+0	14+2
77	13+5	13+0	14+2
78	13+5	13+0	14+3
79	13+6	13+1	14+3
80	13+6	13+1	14+4

Tabla de Robinson & Fleming, 1975 (Br J Obstet Gynaecol. 1975; 8:702)

3.1.3. Los valores del CRL y de la TN se introducirán en el software de cálculo de riesgo inmediatamente después de la ecografía, en caso de test combinado en 2 fases, con el fin de comunicar personalmente los riesgos a la gestante. El cálculo del riesgo se puede realizar en una consulta específica (consulta de cribado precoz manejado por comadronas) o por el mismo ecografista.

3.1.4 La estimación de los riesgos de T21 y T18/T13 se realizará a partir del riesgo inherente a la edad materna modificado en función de la desviación de los 3 marcadores sobre los valores esperados para la edad gestacional. En caso de donación de ovocitos, la edad materna a considerar será la de la donante. Se utilizará un software validado con medianas calculadas en la propia población. Los riesgos de T21 o T18/13 se clasifican en 4 niveles:

- Muy alto: entre 1/2 - 1/10.
- Alto: entre 1/11 - 1/250
- Intermedio: entre 1/251 - 1/1100
- Bajo: <1/1100

Ninguno de los valores extremos de los marcadores aislados se considerará indicación de procedimiento. En caso de TN aumentada (> percentil 99) se ofrecerá biopsia de vellosidad corial +

PROTOCOLO: CRIBADO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

microarray y seguimiento de la gestación en la propia unidad de Diagnóstico Prenatal, como mínimo hasta la semana 22 (véase protocolo *TN aumentada y cariotipo normal*).

Percentiles de la TN (mm) en función del CRL (Borrell et al., Progr Obstet Ginecol 2006;49:434)

CRL (mm)	Percentil								
	1	2.5	5	10	50 (Mediana)	90	95	97.5	99
45	0.49	0.58	0.67	0.78	1.18	1.70	1.88	2.05	2.27
46	0.51	0.61	0.70	0.80	1.22	1.74	1.92	2.10	2.32
47	0.53	0.64	0.72	0.83	1.25	1.78	1.97	2.14	2.38
48	0.56	0.66	0.75	0.86	1.28	1.82	2.01	2.19	2.43
49	0.58	0.68	0.77	0.89	1.32	1.86	2.05	2.24	2.47
50	0.60	0.70	0.80	0.91	1.35	1.90	2.09	2.28	2.52
51	0.62	0.73	0.82	0.93	1.38	1.94	2.13	2.32	2.57
52	0.64	0.75	0.84	0.96	1.41	1.97	2.17	2.37	2.61
53	0.66	0.76	0.86	0.98	1.43	2.01	2.21	2.41	2.66
54	0.67	0.78	0.88	1.00	1.46	2.05	2.25	2.45	2.70
55	0.69	0.80	0.90	1.02	1.49	2.08	2.29	2.49	2.75
56	0.70	0.82	0.92	1.04	1.52	2.11	2.33	2.53	2.79
57	0.72	0.84	0.94	1.06	1.54	2.15	2.36	2.57	2.83
58	0.73	0.85	0.96	1.08	1.57	2.18	2.40	2.60	2.87
59	0.75	0.87	0.97	1.10	1.59	2.21	2.43	2.64	2.91
60	0.76	0.88	0.99	1.12	1.61	2.24	2.47	2.68	2.95
61	0.77	0.89	1.00	1.13	1.64	2.28	2.50	2.71	2.99
62	0.79	0.91	1.02	1.15	1.66	2.31	2.53	2.75	3.03
63	0.80	0.92	1.03	1.16	1.68	2.33	2.56	2.78	3.07
64	0.81	0.93	1.05	1.18	1.70	2.36	2.60	2.82	3.11
65	0.82	0.94	1.06	1.19	1.72	2.39	2.63	2.85	3.15
66	0.83	0.96	1.07	1.21	1.74	2.42	2.66	2.89	3.18
67	0.84	0.97	1.08	1.22	1.76	2.45	2.69	2.92	3.22
68	0.85	0.98	1.10	1.24	1.78	2.48	2.72	2.95	3.26
69	0.85	0.99	1.11	1.25	1.80	2.50	2.75	2.98	3.29
70	0.86	1.00	1.12	1.26	1.82	2.53	2.78	3.02	3.33
71	0.87	1.01	1.13	1.27	1.84	2.56	2.81	3.05	3.36
72	0.88	1.02	1.14	1.29	1.86	2.58	2.84	3.08	3.40
73	0.89	1.02	1.15	1.30	1.87	2.61	2.86	3.11	3.43
74	0.89	1.03	1.16	1.31	1.89	2.63	2.89	3.14	3.46
75	0.90	1.04	1.17	1.32	1.91	2.66	2.92	3.17	3.50
76	0.90	1.05	1.18	1.33	1.93	2.68	2.95	3.20	3.53
77	0.91	1.05	1.18	1.34	1.94	2.70	2.97	3.23	3.56
78	0.92	1.06	1.19	1.35	1.96	2.73	3.00	3.26	3.60
79	0.92	1.07	1.20	1.36	1.97	2.75	3.02	3.29	3.63
80	0.92	1.07	1.21	1.37	1.99	2.77	3.05	3.32	3.66
81	0.93	1.08	1.21	1.38	2.00	2.80	3.08	3.34	3.69
82	0.93	1.09	1.22	1.38	2.02	2.82	3.10	3.37	3.72
83	0.94	1.09	1.23	1.39	2.03	2.84	3.13	3.40	3.75
84	0.94	1.10	1.23	1.40	2.05	2.86	3.15	3.43	3.78

3.1.5 Se realizará una corrección de los valores de los marcadores bioquímicos en función de diversas características maternas: peso, etnia y diabetes insulinodependiente. En gestantes transplantadas renales, es recomendable corregir los valores de la f β -HCG en función de los niveles de creatinina.

3.1.6 En gestaciones gemelares dicoriales se hará una estimación de riesgo para cada feto, después de aplicar los correspondientes factores de corrección para los marcadores bioquímicos. En gemelares monocoriales habrá un único riesgo calculado a partir de la media de las dos TN. En gestaciones múltiples de más alto orden se hará la estimación con TN + edad (véase protocolo *gestación múltiple*).

3.1.7. En caso de un segundo saco no viable (“vanishing twin”), si el embrión tiene un CRL medible se calcularán los riesgos de trisomías únicamente con la edad materna y la TN. Si no se visualiza el embrión se hará el cálculo habitual sin corrección para gemelares.

3.1.8. Cuando el riesgo resultante de trisomía 21 o 18/13 sea muy alto ($\geq 1/10$) se programará una visita de asesoramiento genético para ofrecer un procedimiento invasivo con microarray. Cuando no sea posible la entrega inmediata de los resultados del cribado, porqué no se realiza en 2 fases o porqué el laboratorio es el responsable de dar los resultados, se tiene que avisar a la gestante antes de las 48 h (2 días laborables). En la visita de asesoramiento se informará sobre el significado de un cribado de

PROTOCOLO: CRIBADO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

alto riesgo, los riesgos y complicaciones de los procedimientos invasivos y las limitaciones de los diversos estudios genéticos: QF-PCR y array-CGH. Se realizará un pedigrí que incluya 3 generaciones y se comprobarán las determinaciones de grupo sanguíneo y RhD, así como las serologías del HIV y VHB (VHC en caso de riesgo). Siempre que sea posible, el consentimiento informado de la biopsia corial se firmará antes de las 24 horas previas al procedimiento.

3.1.9 En caso de riesgo alto (1 /11-1 / 250) se programará una visita de asesoramiento genético para informar sobre el significado de un cribado de alto riesgo y para explicar las ventajas e inconvenientes de practicar tanto el estudio de DNA fetal libre como la prueba invasiva. La ventaja del DNA libre es evitar el riesgo de pérdida fetal y el inconveniente tener información restringida a los cromosomas estudiados y ser de menor precisión, a pesar que la detección para la trisomía 21 es del 99%. El inconveniente de la prueba invasiva diagnóstica es presentar un riesgo de 0.1-0.2% de pérdida fetal y la ventaja es tener información de alta precisión sobre todos los cromosomas. Finalmente, la gestante con la ayuda de su pareja deberá optar por un método u otro (*véase Annexo 1, consentimiento informado para el estudio de DNA fetal libre*)

3.1.10 En caso de riesgo intermedio (1 / 251-1 /1100), se informará sobre el significado del resultado, de las ventajas y limitaciones del DNA fetal libre y de la opción de realizarlo para completar el cribado (pendiente de implementación en 2020).

3.1.11 En un resultado de bajo riesgo (<1/1100) entregará el resultado y se comentarán las limitaciones del cribado.

3.2. CRIBADO BIOQUÍMICO DE SEGUNDO TRIMESTRE

Es el método de cribado de segunda elección, pues presenta una tasa de detección (75%) inferior a la del primer trimestre. Consiste en la estimación del riesgo para las T21 y T18/T13 a partir del riesgo inherente a la edad materna en el momento del parto modificado por la desviación de marcadores bioquímicos de segundo trimestre. Se realiza de rutina a todas las gestantes, sea cual sea su edad, que consulten a partir de las 14.0 semanas. El proceso consiste en una extracción de sangre materna.

3.2.1. Se necesita una ecografía previa para datación de la gestación y descartar la gestación múltiple. Cuando no se haya valorado la TN en el primer trimestre, se valorará el pliegue nucal. Cuando sea posible se incorporará el pliegue nucal como nuevo marcador de un cribado bioquímico de segundo trimestre.

3.2.2. La extracción de sangre se realizará entre las 14.0 y 19.6, preferentemente entre las 15-18 semanas. No hace falta que la gestante esté en ayunas. El test más efectivo es el test cuádruple que incluye la fracción β libre de la gonadotrofina coriónica (f β -hCG), la alfa-fetoproteína (AFP), el estriol no conjugado (uE3) y la Inhibina-A (inhA). Cuando no se disponga de inhibina-A se puede realizar el triple test (f β -hCG + AFP+ uE3), pero nunca el doble test (f β -hCG + AFP). Los valores obtenidos se expresarán en múltiples de la mediana (MoM) en función de la edad gestacional ecográfica.

3.2.3. La estimación de los riesgos de T21 y T18/T13 se realiza a partir del riesgo inherente a la edad materna en el momento del parto, modificados en función de la desviación de los marcadores sobre los valores esperados por la edad gestacional. En caso de donación de ovocitos, la edad materna a considerar es la de la donante. Se utilizará un software validado con medianas de la propia población. Se considera de alto riesgo cuando el riesgo es $\geq 1/250$ para la T21 o T18/T13. Ninguno de los dos valores extremos aislados se considerará indicación de procedimiento.

3.2.4. Se realizará una corrección de los valores de los marcadores bioquímicos en función de varias características maternas: peso, etnia, diabetes insulinodependiente y tabaquismo. En gestantes transplantadas renales, es recomendable corregir los valores de la f β -hCG en función de los niveles de creatinina.

PROTOCOLO: CRIBADO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

3.2.5 En gestaciones gemelares, se aplican unos factores de corrección correspondientes a cada marcador, y presenta una efectividad menor (tasa detección del 50%). No se aplica en gestaciones múltiples de más alto orden.

3.2.6 En caso de AFP ≥ 2.5 MoM se realizará ecografía dirigida para descartar defectos del tubo neural o de la pared abdominal. Se puede considerar la posibilidad de amniocentesis para la determinación de AFP y AChE en líquido amniótico en caso de ecografía dudosa.

3.2.7. La distribución de riesgos y el asesoramiento en cada nivel será el mismo que en el primer trimestre, con la diferencia que se ofrecerá una amniocentesis como procedimiento invasivo.

4. ESTUDIO DE DNA FETAL LIBRE

4.1 En el plasma materno, una pequeña proporción ($\approx 10\%$) del DNA libre (es decir, extracelular) circulante es de origen fetal, concretamente del trofoblasto. El estudio de este DNA fetal libre permite detectar las anomalías cromosómicas más frecuentes. Habitualmente se estudian sólo las 3 trisomías autosómicas viables (21, 18, 13) y las aneuploidías sexuales (X, Y), pero también se puede ampliar a las trisomías de los otros cromosomas (del 1 al 22) y en unas microdelecciones seleccionadas. Las triploidías sólo se detectan con el método de genotipado de SNP, pero no con el método del conteo relativo, que es lo más habitual.

Se trata de una prueba de cribado, no es una prueba diagnóstica, y por tanto no detecta todas las aneuploidías que estudia, ni las trisomías en mosaico (cuando no todas las células tienen la trisomía), ni las trisomías parciales (cuando sólo afecta a una parte de un cromosoma), ni las translocaciones (cambios en la localización de fragmentos cromosómicos) de los cromosomas estudiados. Tampoco puede detectar otros tipos de anomalías genéticas, como las anomalías cromosómicas de los cromosomas no estudiados, las microdelecciones / microduplicaciones, ni las anomalías familiares monogénicas, ni tampoco las malformaciones fetales.

4.2 La extracción de sangre es de unos 10 mL y se puede hacer a partir de las 10 semanas de gestación. Es indicación de estudio del DNA fetal libre:

- Riesgo alto (1/11- 1/250): como alternativa a la prueba invasiva, valorando ventajas e inconvenientes (véase punto 3.1.9)

- Riesgo intermedio (1 / 251-1 / 1100) (pendiente de implementación en 2020)

En aneuploidía previa se podría ofrecer como alternativa a la prueba invasiva, valorando ventajas e inconvenientes, pero en nuestro centro preferimos recalcular el riesgo y actuar en función de la categoría del riesgo resultante.

En muy alto riesgo se puede terminar aceptando la realización de un DNA libre. No se recomienda en caso de anomalía ecográfica o TN aumentada, ya que se debe ofrecer un procedimiento invasivo.

4.3 Al ser una prueba de cribado, en caso de un resultado de alto riesgo de trisomía habrá confirmarlo con una prueba diagnóstica invasiva (biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis). Una sospecha de trisomía 21 o de otra aneuploidía con signos ecográficos se puede confirmar con biopsia de vellosidades coriales, de lo contrario (una aneuploidía no-T21 sin signos ecográficos) tendrá que esperar a confirmarlo con una amniocentesis. La probabilidad de que se confirme un resultado positivo (valor predictivo positivo) para la trisomía 21 es alta (91% en alto riesgo y 82% en bajo riesgo) y más baja para las trisomías 13-18 (85% en alto riesgo y 40% en bajo riesgo). El porcentaje de positivos en la población normal (tasa de falsos positivos) es bajo y corresponde a un 0.1% para cada cromosoma que se estudie.

4.4 Un resultado de bajo riesgo implica que es muy improbable que el feto esté afectado (resultado falso negativo). La tasa de detección del DNA fetal libre es del 99% para la trisomía 21, del 97% para la trisomía 18 y del 97% para la trisomía 13, que disminuyen algunos puntos si nos referimos

PROTOCOLO: CRIBADO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

concretamente a determinaciones del primer trimestre o a gestaciones de bajo riesgo. De todos modos, el riesgo de un falso negativo para la trisomía 21 es extremadamente bajo. (1-2%)

4.5 En algunas ocasiones (4%) no se puede obtener un resultado. En la mitad de los casos esto se debe a una muestra inadecuada de sangre materna y en la otra mitad a que la fracción fetal (porcentaje de DNA fetal sobre el total del DNA libre en circulación materna) es demasiado baja para obtener un resultado fiable (FF<3%). En estos casos se ha observado que hay un riesgo del 2-4% de trisomía 18-13 o triploidía y se puede optar por la repetición de la extracción de sangre materna a una edad gestacional más avanzada o bien por la realización de un procedimiento invasivo, opción que está especialmente indicada en gestantes con un alto índice de masa corporal (IMC> 30).

4.6 Los resultados del estudio del DNA libre son más fiables en fracciones fetales más altas y en riesgos "a priori" más elevados (sea del test combinado de primer trimestre, del cribado bioquímico de segundo trimestre o en función de la edad materna en ausencia de cribado). Existen varias calculadoras online que personalizan el valor predictivo positivo o negativo de un resultado en función de los riesgos "a priori".

4.7 El estudio del DNA fetal libre también se puede aplicar en gestaciones gemelares, con la excepción de algún kit comercial (Clarigo). Su efectividad en monocoriales debería ser la misma de la de los únicos y en dicoriales no está bien establecida, aunque es alta. En cuanto a la tasa de resultados no informativos, se ha constatado que prácticamente es del doble de la de los únicos, porque la fracción fetal de cada gemelo debe superar el 3%. En caso de "vanishing twin" se puede encontrar DNA del feto no evolutivo más allá de 8 semanas después del momento en que ha dejado de ser viable. Por lo tanto, hay un alto riesgo de falsos positivos.

4.8 Hay pocos motivos de exclusión para la realización de una DNA fetal libre: madre con trasplante de órgano o de médula ósea, y "vanishing twin". La ovodonación ha dejado de ser un motivo de exclusión para la gran mayoría de kits comerciales. El sobrepeso y el tratamiento con heparina no son motivos de exclusión.

5. SONOGRAMA GENÉTICO

Se entiende por sonograma genético la evaluación de marcadores ecográficos de aneuploidía con el fin de modificar el riesgo mediante los likelihood ratios (LR) de cada marcador estudiado. En casos de riesgos intermedios, es un método alternativo al estudio del DNA fetal libre, cuando no se pueda disponer. También estará indicado realizar el sonograma genético ante el hallazgo de algún marcador alterado, como puede ser la detección de un ductus venoso patológico en la ecografía de primer trimestre o por el hallazgo casual de un marcador de segundo trimestre alterado.

5.1 SONOGRAMA GENÉTICO DE PRIMER TRIMESTRE

5.1.1 El sonograma genético de primer trimestre consiste en modificar el riesgo de trisomía 21 del test combinado a partir de la evaluación, entre las 11.2 y las 14.2 semanas (CRL 45-84 mm), de los marcadores ecográficos secundarios: hueso nasal ausente, ductus venoso con flujo ausente o reverso a la contracción atrial y regurgitación tricuspidea.

5.1.2 Cuando se estudia el ductus venoso de manera sistemática durante la ecografía de cribado de primer trimestre y se encuentra un flujo patológico (flujo revertido o ausente en la onda A) se evaluarán los otros 2 marcadores ecográficos secundarios de primer trimestre, preferiblemente durante la misma exploración, y si no es posible difiriendo a una ecografía posterior específica (sonograma genético). El riesgo de T21 del test combinado se modificará en función de los LR correspondientes y se indicará en todos los casos una ecocardiografía fetal por riesgo aumentado de cardiopatía.

5.1.3 En caso de un único marcador ecográfico secundario alterado, se multiplicará el riesgo del cribado combinado de primer trimestre por el "Isolated LR (iLR)" correspondiente.

PROTOCOLO: CRIBADO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

5.1.4 En caso de más de un marcador secundario positivo se multiplicará el riesgo del cribado combinado de primer trimestre por los “Positive LR (PLR)” de los marcadores presentes y los “Negative LR (NLR)” de los marcadores ausentes.

5.1.5 Cuando todos los marcadores son negativos, el LR resultante es de 0.21

	Detection rate	False positive rate	PLR	NLR	iLR
Nuchal translucency					
Rate	69% (68/99)	5.0% (549/11,014)	-	-	-
95% CI	60–78	4.6–5.4			
Nasal bone					
Rate	20% (15/77)	1.3% (108/8,506)	15	0.82	3.9
95% CI	11–28	10.5–14.9			
Ductus venosus					
Rate	54% (50/93)	5.3% (572/10,830)	10.2	0.49	4.4
95% CI	44–64	4.9–5.7			
Tricuspid flow					
Rate	49% (17/35)	3.4% (37/1,078)	14.3	0.53	5.8
95% CI	32–65	2.4–4.5			

Likelihood Ratios obtenidos en los marcadores ecográficos secundarios (Illa, Fetal Diagn Ther 2013; 34:116-120)

5.1.6 La modificación del riesgo del test combinado con los marcadores ecográficos de primer trimestre se puede realizar con el propio aplicativo del cribado, si éste lo permite (SsdwLab, Roche), o utilizar las calculadoras <https://appsjuan.shinyapps.io/myhgcapp/> o appGeneticSonogram. Cuando el riesgo de trisomía 21 resultante sea $\geq 1/1100$ se actuará en función del nivel de riesgo al igual que en el cribado combinado de primer trimestre.

5.2 SONOGRAFIA GENÉTICO DE SEGUNDO TRIMESTRE

5.2.1 A cualquier gestante que consulte entre las 20.0 – 24.6 semanas sin cribado previo, se le ofrecerá la práctica de un sonograma genético de segundo trimestre, para estimar el riesgo de trisomía 21, dado que no se puede practicar ni el cribado de primer, ni el de segundo trimestre.

5.2.2 Se valoraran los siguientes 9 marcadores ecográficos de T21 de segundo trimestre: hueso nasal hipoplásico o ausente (≤ 2.5 mm), ARSA, ventriculomegalia (≥ 10 mm), pliegue nucal aumentado (≥ 6 mm), hiperecogenicidad intestinal (similar al hueso), dilatación piélica (≥ 4 mm), foco hiperecogénico intracardíaco, húmero acortado ($<$ percentil 5º) y fémur acortado ($<$ percentil 5º) (véase guía clínica del screening prenatal ecográfico).

5.2.3 Se parte del riesgo de trisomía 21 inherente a la edad materna:

PROTOCOLO: CRIBADO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

COMPLETED YEARS	MONTHS											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
18	1:1561	1:1560	1:1559	1:1558	1:1557	1:1556	1:1556	1:1555	1:1554	1:1553	1:1552	1:1551
19	1:1550	1:1549	1:1548	1:1547	1:1546	1:1544	1:1543	1:1542	1:1541	1:1540	1:1538	1:1537
20	1:1536	1:1534	1:1533	1:1532	1:1530	1:1529	1:1527	1:1526	1:1524	1:1523	1:1521	1:1519
21	1:1518	1:1516	1:1514	1:1512	1:1510	1:1508	1:1506	1:1504	1:1502	1:1500	1:1498	1:1496
22	1:1494	1:1492	1:1489	1:1487	1:1485	1:1482	1:1480	1:1477	1:1474	1:1472	1:1469	1:1466
23	1:1463	1:1461	1:1458	1:1455	1:1452	1:1448	1:1445	1:1442	1:1439	1:1435	1:1432	1:1428
24	1:1425	1:1421	1:1417	1:1414	1:1410	1:1406	1:1402	1:1398	1:1394	1:1390	1:1385	1:1381
25	1:1376	1:1372	1:1367	1:1363	1:1358	1:1353	1:1348	1:1343	1:1338	1:1333	1:1328	1:1322
26	1:1317	1:1311	1:1306	1:1300	1:1294	1:1289	1:1283	1:1277	1:1271	1:1264	1:1258	1:1252
27	1:1245	1:1239	1:1232	1:1225	1:1219	1:1212	1:1205	1:1198	1:1191	1:1183	1:1176	1:1169
28	1:1161	1:1154	1:1146	1:1138	1:1130	1:1123	1:1115	1:1107	1:1099	1:1090	1:1082	1:1074
29	1:1065	1:1057	1:1048	1:1040	1:1031	1:1022	1:1014	1:1005	1:996	1:987	1:978	1:969
30	1:960	1:951	1:942	1:932	1:923	1:914	1:905	1:895	1:886	1:877	1:867	1:858
31	1:848	1:839	1:829	1:820	1:810	1:801	1:791	1:782	1:772	1:763	1:753	1:744
32	1:734	1:725	1:716	1:706	1:697	1:687	1:678	1:669	1:660	1:650	1:641	1:632
33	1:623	1:614	1:605	1:596	1:587	1:578	1:570	1:561	1:552	1:544	1:535	1:527
34	1:518	1:510	1:502	1:494	1:486	1:478	1:470	1:462	1:454	1:446	1:439	1:431
35	1:424	1:416	1:409	1:402	1:395	1:387	1:381	1:374	1:367	1:360	1:354	1:347
36	1:341	1:334	1:328	1:322	1:316	1:310	1:304	1:298	1:292	1:287	1:281	1:275
37	1:270	1:265	1:259	1:254	1:249	1:244	1:239	1:235	1:230	1:225	1:221	1:216
38	1:212	1:207	1:203	1:199	1:195	1:191	1:187	1:183	1:179	1:175	1:171	1:168
39	1:164	1:161	1:157	1:154	1:151	1:147	1:144	1:141	1:138	1:135	1:132	1:129
40	1:126	1:124	1:121	1:118	1:116	1:113	1:111	1:108	1:106	1:103	1:101	1:99
41	1:97	1:94	1:92	1:90	1:88	1:86	1:84	1:82	1:81	1:79	1:77	1:75
42	1:73	1:72	1:70	1:69	1:67	1:65	1:64	1:63	1:61	1:60	1:58	1:57
43	1:56	1:54	1:53	1:52	1:51	1:49	1:48	1:47	1:46	1:45	1:44	1:43
44	1:42	1:41	1:40	1:39	1:38	1:37	1:36	1:35	1:35	1:34	1:33	1:32
45	1:31	1:31	1:30	1:29	1:29	1:28	1:27	1:27	1:26	1:25	1:25	1:24
46	1:24	1:23	1:22	1:22	1:21	1:21	1:20	1:20	1:19	1:19	1:18	1:18
47	1:17	1:17	1:17	1:16	1:16	1:15	1:15	1:15	1:14	1:14	1:14	1:13
48	1:13	1:13	1:12	1:12	1:12	1:11	1:11	1:11	1:11	1:10	1:10	1:10
49	1:9	1:9	1:9	1:9	1:9	1:8	1:8	1:8	1:8	1:7	1:7	1:7
50	1:7	1:7	1:7	1:6	1:6	1:6	1:6	1:6	1:6	1:5	1:5	1:5

Riego de trisomía 21 a término, en función de la edad materna, expresada en años y meses en la data probable de parto
(Cuckle et al, Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-92)

5.2.4 En caso de hallazgo de un único marcador en presentación aislada, se multiplicará el riesgo de la edad por el LR isolated marker de la última columna de la tabla descrita por Agathokleous et al (2013).

Table 11 Pooled estimates of detection rate (DR), false positive rate (FPR) and positive and negative likelihood ratios (LR+ and LR-) of sonographic markers for trisomy 21 and estimated likelihood ratio (LR) of individual isolated markers

Marker	DR (95% CI) (%)	FPR (95% CI) (%)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	LR isolated marker ^a
Intracardiac echogenic focus	24.4 (20.9–28.2)	3.9 (3.4–4.5)	5.85 (5.04–6.80)	0.80 (0.75–0.86)	0.95
Ventriculomegaly	7.5 (4.2–12.9)	0.3 (0.2–0.4)	25.78 (12.85–51.73)	0.94 (0.91–0.98)	3.57
Increased nuchal fold	26.2 (20.3–33.0)	1.2 (0.7–2.2)	19.18 (11.55–31.84)	0.80 (0.75–0.86)	3.12
Echogenic bowel	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
Mild hydronephrosis	13.7 (11.1–17.0)	1.4 (1.2–1.8)	7.77 (6.22–9.71)	0.92 (0.89–0.96)	1.10
Short humerus	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
Short femur	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
ARSA	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
Absent or hypoplastic NB	59.8 (48.9–69.9)	2.8 (1.9–4.0)	23.26 (14.23–38.03)	0.46 (0.36–0.58)	6.58

^aDerived by multiplying the positive LR for the given marker by the negative LR of each of all other markers, except for short humerus.
ARSA, aberrant right subclavian artery; NB, nasal bone.

Likelihood ratios (LR) positivos, negativos y aislados de los marcadores de T21 de segundo trimestre

PROTOCOLO: CRIBADO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

(Agatholekus, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:247-261)

5.2.5 En caso de hallazgo de más de un marcador, se multiplicará el riesgo de la edad por los LR positivos de los marcadores presentes y por los LR negativos de los marcadores ausentes de la tabla publicada por Agathokleous et al. (2013).

5.2.6 Si no está presente ningún marcador, el riesgo de la edad se multiplica por 0.13

5.2.7 Si durante la ecografía morfológica (19-22 semanas) se objetiva uno o más de un marcador ecográfico se aplicarán los mismos LR, modificando el riesgo estimado en el cribado de primer o segundo trimestre, según sea el caso.

5.2.8 La modificación del riesgo del test combinado con los marcadores ecográficos de segundo trimestre se puede realizar con el propio aplicativo del cribado, si éste lo permite (SsdwLab, Roche), o utilizar las calculadoras appGeneticSonography o <https://appsjuan.shinyapps.io/myhgcapp/> En caso de que algún marcador no sea evaluable se deberá utilizar el Appendix S1 de <https://obgyn-onlinelibrary-wiley-com.sire.ub.edu/doi/full/10.1002/uog.12364>. Cuando el riesgo de trisomía 21 resultante sea $\geq 1/1100$ se actuará en función de los niveles de riesgo que ya se han descrito para el primer trimestre.

5.2.9 El pliegue nucal se valorará de manera sistemática en todas las gestaciones en las que no se haya valorado la TN en primer trimestre.

5.2.10 Cuando se detecten unos quistes de plexos coroideos aislados (sin otros hallazgos), en presentación única o múltiple, el riesgo de T18 se multiplica por un LR de 7. En caso que el riesgo previo a la ecografía sea de 1/10000, este riesgo aumentará hasta 1/1429. No se modificará el riesgo de T21.

5.2.11 Los marcadores de aneuploidía constarán en el informe ecográfico aunque no supongan un aumento del riesgo de T21 o T18/13 y si es preciso, se hará constar que el hallazgo es una variante de la normalidad.

6.- CONTROL DE CALIDAD DE LA TRUNSLUCENCIA NUCAL

6.1 La TN es el marcador con más potencia dentro del cribado combinado de primer trimestre y esto hace que sea el marcador que más peso tendrá en el cálculo del riesgo resultante. De hecho, pequeñas desviaciones en su medida se han correlacionado con disminuciones importantes en la eficacia del cribado combinado de primer trimestre. Es por estos motivos que el control de calidad de la medida de la TN es ampliamente recomendado.

6.2 Revisar la calidad de la medida a partir de la imagen de cada una de las ecografías se poco viable a nivel poblacional del cribado. Por este motivo se han ideado métodos estadísticos que se basan en la comparación de las medidas realizadas por un operador con las medidas esperadas. Se aplican 2 metodologías de control de calidad cuantitativo:

6.2.1. **Evaluación retrospectiva** de la Mediana de los MoMs y de la desviación estándar de los log₁₀ MoM:

Para cada uno de los ecografistas se calcula la mediana de los MoMs de todas las TN obtenidas durante un período determinado, para poderlo evaluar es necesario que se hayan realizado un mínimo de 30 medidas. Se clasifica en 3 categorías:

- 0.90-1.10 MoM: estimación correcta de la TN
- <0.90 MoM: infraestimación de la TN
- > 1.10 MoM sobreestimación de la TN

La desviación de este parámetro se correlaciona con empeoramiento de los resultados del cribado, la infraestimación con disminución de la sensibilidad y la sobreestimación con incremento de los falsos positivos.

PROTOCOLO: CRIBADO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

En la práctica casi no se encuentran sobreestimaciones. Las infraestimaciones se clasifican en moderadas (0.70-0.89 mediana MoM) y graves (<0.70 mediana MoM).

De acuerdo con el protocolo de Cribado de anomalías cromosómicas de Cataluña, todos los ecografistas que realicen medidas de la TN deben haber conseguido el "certificate of competence" en TN que otorga la Fetal Medicine Foundation después de haber realizado un curso teórico online y haber presentado 3 imágenes correctas de la TN <https://fetalmedicine.org/education/the-11-13-weeks-scan>

La Comisión de Control de Calidad en la ecografía de primer trimestre de Cataluña realiza una evaluación anual de la Mediana del MoM de la TN y de la desviación estándar de los Log10MoM. Si se detecta desviación moderada en la mediana de los MoM (0.70-0.89) se comunicará al ecografista porque autocorrijan. En caso de una desviación grave (<0.70 MoM), será necesario que todas sus medidas de la TN sean supervisadas.

El valor de la desviación estándar del Log10MoM utilizará orientativamente para valorar el exceso o el defecto de dispersión en las medidas, los valores normales se sitúan entre 0.08 y 0.12

6.2.2. Evaluación prospectiva con la gráfica CUSUM: Monitoriza de forma prospectiva las medidas que va realizando un operador. Tiene dos líneas, la superior que monitoriza las desviaciones de sobreestimación y la inferior en sentido de infraestimación. Si las dos líneas se mantienen dentro de sus límites indican que no hay tendencia a la desviación. Si la línea superior sobrepasa su límite hay tendencia a la sobreestimación, y si lo hace la inferior tendencia a la infraestimación. Presenta la ventaja sobre la evaluación retrospectiva que las desviaciones se pueden corregir antes de que la mediana de los MoM haya desviado, con un impacto mínimo sobre los resultados del cribado. Si el aplicativo del cribado dispone de esta herramienta (SsdwLab, Roche) los propios ecografistas y / o técnicos podrán aplicarla a sus medidas y el responsable de la unidad del evaluará al menos una vez al año para detectar posibles desviaciones y fomentar su corrección.

Responsables del protocolo:	J Sabrià, V Borobio, A Borrell
Fecha del protocolo y actualizaciones:	01/01/2009, 01/01/2015
Última actualización:	20/02/2019
Próxima actualización:	20/02/2023
Código Hospital Clínic:	MMF-61-2009
Código Sant Joan de Deu:	XXXXXXX

HOJA DE CONSENTIMIENTO

Consentimiento informado para la prueba de ADN fetal libre en sangre materna

IDENTIFICACIÓN GESTANTE

Nombre y apellidos

Número historia clínica

IDENTIFICACIÓN REPRESENTANTE LEGAL (si procede)

Nombre y apellidos

Vínculo con el paciente

Se me ha explicado ampliamente y he entendido que este cribado es específico para la detección de las anomalías cromosómicas numéricas y concretamente para el síndrome de Down, de Edwards y de Patau, de acuerdo con el Protocolo de cribado prenatal de anomalías congénitas del Departamento de Salud de la Generalidad de Cataluña.

Se me ha explicado, entiendo y acepto:

1. Los seres humanos tenemos 23 pares de cromosomas, o sea 46 cromosomas. Cuando hay una **trisomía** de un cromosoma concreto, hay 3 cromosomas, en lugar de 2 y por lo tanto el total son 47 cromosomas. Las trisomías más frecuentes son la del cromosoma 21 o síndrome de Down que en Cataluña se presenta en 1 de cada 500 embarazos; el síndrome de Edwards o trisomía 18 en 1 de cada 2000 y la trisomía 13 o síndrome de Patau en 1 de cada 4000.

Que el **síndrome de Down** conlleva discapacidad intelectual y algunos defectos físicos, sobre todo cardíacos y la esperanza de vida es de unos 60 años. Las trisomías 18 y 13 comportan discapacidad intelectual muy grave y varios defectos físicos con una esperanza de vida de pocos años cuando llegan a nacer.

2. La prueba analiza el **ADN fetal libre** que pasa de la placenta a la madre en una pequeña cantidad. La extracción de sangre es de unos 9 ml y se puede hacer a partir de las 10 semanas de gestación.

3. La **tasa de detección** de esta prueba es del 99% para la trisomía 21, del 97% para la trisomía 18 y del 97% para la trisomía 13.

4. Es una **prueba de cribado** y que el resultado de riesgo alto de trisomía, significa que la probabilidad de que el resultado sea cierto es alta, pero que se debe confirmar con una prueba invasiva (biopsia de corion o amniocentesis), para estudiar los cromosomas del feto. Igualmente entiendo que un resultado de bajo riesgo implica que es extremadamente improbable que el feto esté afectado (resultado falso negativo).

5. Se trata de una prueba de cribado, **no es una prueba diagnóstica**, ni tampoco sirve para detectar trisomías en mosaico (cuando no todas las células tienen la trisomía), ni trisomías parciales (cuando sólo afecta a una parte de un cromosoma) o translocaciones (cambios en la localización de fragmentos cromosómicos) de los cromosomas estudiados.

El test de ADN fetal **no puede detectar otros tipos de anomalías genéticas**, como las anomalías cromosómicas de los cromosomas no estudiados, las microdelecciones, o las anomalías familiares monogénicas. Tampoco detecta malformaciones fetales originadas por

HOJA DE CONSENTIMIENTO

causas ambientales o genéticas, por eso es importante realizar una ecografía en el segundo trimestre de la gestación.

6. En algunas ocasiones (4%), **no se puede obtener un resultado**, y la causa más frecuente es que no hay suficiente ADN fetal libre. En estos casos se deberá plantear si se realiza una segunda extracción de sangre o una prueba invasiva.

7. En cualquier momento antes de practicar la prueba, y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo **revocar** el consentimiento que ahora concede

He tenido la oportunidad de hacer las preguntas que he considerado necesarias y estas han sido contestadas satisfactoriamente.

Por lo tanto, manifiesto voluntariamente que estoy satisfecho con la información recibida y que he entendido perfectamente las posibilidades y las limitaciones de la prueba mencionada, y por eso:

CONSENTO NO CONSENTO

Firma

Del obstetra o comadron/a

Firma

La mujer gestante

Firma

Padre, madre o tutor/a legal