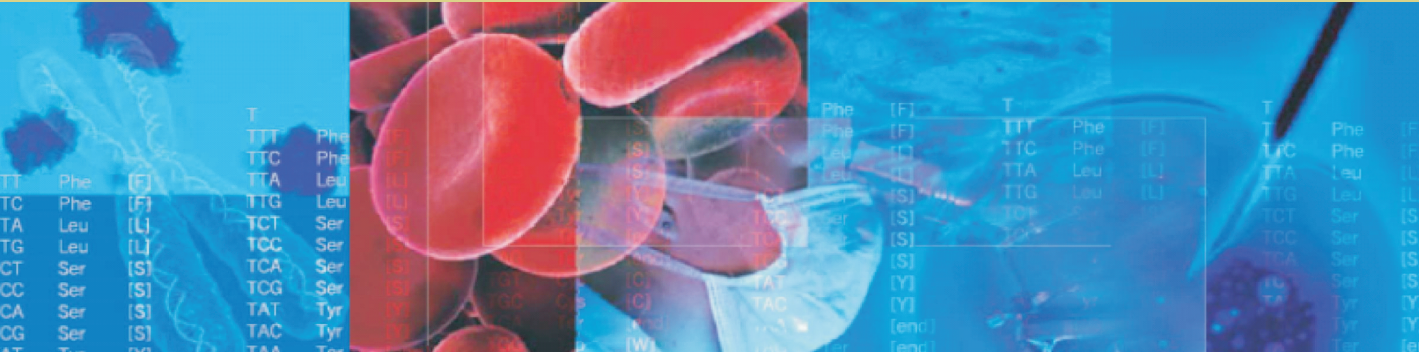


PROGRAMA ANDALUZ PARA EL CRIBADO DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS

PACAC

PLAN DE GENÉTICA DE ANDALUCÍA - SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA



TAA	Ter	(end)	CTT	Leu	(L)	TGT	Cys	(C)	TAA	Ter	(end)	CTT	Leu	(L)
TGT	Cys	(C)	TAA	Ter	(end)	CTT	Leu	(L)	TGT	Cys	(C)	TAA	Ter	(end)
CTT	Leu	(L)	TGT	Cys	(C)	TAA	Ter	(end)	CTT	Leu	(L)	TGT	Cys	(C)
TAA	Ter	(end)	CTT	Leu	(L)	TGT	Cys	(C)	TAA	Ter	(end)	TGT	Cys	(C)
TGT	Cys	(C)	TAA	Ter	(end)	TGT	Cys	(C)	CTT	Leu	(L)	CTT	Leu	(L)
CTT	Leu	(L)	TAA	Ter	(end)	CTT	Leu	(L)	TAA	Ter	(end)	TAA	Ter	(end)
TAA	Ter	(end)	TGT	Cys	(C)	TAA	Ter	(end)	TGT	Cys	(C)	TGT	Cys	(C)
TGT	Cys	(C)	CTT	Leu	(L)	TGT	Cys	(C)	CTT	Leu	(L)	CTT	Leu	(L)
			TAA	Ter	(end)	CTT	Leu	(L)				TAA	Ter	(end)
			TGT	Cys	(C)	TAA	Ter	(end)	TGT	Cys	(C)	TGT	Cys	(C)
						TGT	Cys	(C)	TAA	Ter	(end)	CTT	Leu	(L)
						CTT	Leu	(L)	TGT	Cys	(C)	TAA	Ter	(end)
						TAA	Ter	(end)	CTT	Leu	(L)	TGT	Cys	(C)
						TGT	Cys	(C)	TAA	Ter	(end)	TGT	Cys	(C)
						TAA	Ter	(end)	TGT	Cys	(C)			
						TGT	Cys	(C)	CTT	Leu	(L)			



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

PROGRAMA ANDALUZ DE CRIBADO DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS (PACAC)

2009



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Coordinador:

Guillermo Antiñolo Gil, Plan de Genética de Andalucía.

Autores:

Guillermo Antiñolo Gil, Plan de Genética de Andalucía.

Javier Sánchez García, H.U. Virgen del Rocío.

José Antonio Sainz Bueno, H.U. Virgen de Valme.

Juan Miguel Guerrero Montávez, H.U. Virgen del Rocío.

Colaboradores:

Antonio Moro Ortiz, H.U. Virgen de Valme.

Ignacio Peral Camacho, H.U. Virgen de Valme.

Javier García Rotllán, Servicio Andaluz de Salud.

José Ángel Villén Sánchez, Fundación IAVANTE.

José Luis Bartha Rasero, H.U. Puerta del Mar.

Manuela Gassó Campos, H. Ciudad de Jaén.

M^a Ángeles Bailén García, H.U. Puerta del Mar.

M^a Rosario Marín Iglesias, H.U. Puerta del Mar.

Pedro J. Sánchez Sánchez, H. Jerez.

Purificación Gálvez Daza, Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Román Villegas Portero, Servicio Andaluz de Salud.

Sebastián Manzanares Galán, H.U. Virgen de las Nieves.

Vidal Pérez Valero, H. Carlos Haya.

Asesora Técnica Editorial:

Antonia Garrido Gómez

Unidad de Diseño Gráfico S.A.S.:

Juan José Pérez Rivas

© 2009 Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía

Edita: Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía

Avda. de la Constitución, 18. 41071 Sevilla

www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud

ISBN: 978-84-692-8427-8

Depósito Legal: SE 7104-2009

INDICE

A. INTRODUCCIÓN.....	7
A.I. CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS	7
A.II. CRIBADO DE MALFORMACIONES ESTRUCTURALES.....	10
B. DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UN CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS EN EL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA (SSPA): CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE.....	13
B.I. OBJETIVOS DEL PROGRAMA.	13
B.II. METODOLOGÍA	13
B.III. PLAN DE TRABAJO.....	15
B.IV. INCORPORACIÓN AL CONTROL DE GESTACIÓN POR ENCIMA DE LAS 14 SEMANAS DE GESTACIÓN	16
B.V. INDICACIÓN PARA EL ESTUDIO DEL CAROTIPO FETAL	17
B.VI. TÉCNICAS INVASIVAS.	17
B.VII. CONTROL DE CALIDAD DEL CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE.	26
C. PROPUESTA DE CRIBADO DE ANOMALÍAS ESTRUCTURALES PARA ANDALUCÍA: ECOGRAFÍA MORFOLÓGICA EN LA SEMANA 20 PARA ANDALUCÍA.	29
C. I. OBJETIVOS DEL PROGRAMA	29
C. II. METODOLOGÍA	29
C. III. PLAN DE TRABAJO.....	30
C. IV. CONTROL DE CALIDAD DEL PROGRAMA DE ECOGRAFÍA MORFOLÓGICA.....	30
D. PROGRAMA INFORMÁTICO	33
ANEXO 1. ARQUITECTURA DE CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS: CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE.....	35
ANEXO 2. ECOGRAFÍA DEL PRIMER TRIMESTRE NORMALIZADA.....	36
ANEXO 3A. RECOMENDACIONES DEL LABORATORIO CLÍNICO	37
ANEXO 3B. RECOMENDACIONES DEL LABORATORIO GENÉTICO	38
ANEXO 4. ARQUITECTURA DE CRIBADO DE MALFORMACIONES ESTRUCTURALES	39
ANEXO 5. CRIBADO DE MALFORMACIONES ESTRUCTURALES: DOCUMENTO DE ACOGIDA.	40
ANEXO 6. CRIBADO DE MALFORMACIONES ESTRUCTURALES. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ECOGRAFÍA DE 20 SEMANAS	44
ANEXO 7. ECOGRAFÍA DE LA SEMANA 20 NORMALIZADA	47
ANEXO 8. MODELO DE INFORME DEL CRIBADO DE MALFORMACIONES ESTRUCTURALES	49
BIBLIOGRAFÍA.....	51

A. INTRODUCCIÓN

Se define Anomalía Congénita como cualquier anomalía morfológica, estructural, funcional o molecular, presente al nacimiento.

La posibilidad de que un recién nacido presente algún tipo de Defecto Congénito es de un 2-3% al nacimiento, de éstos un 1-1,5% se deben a Malformaciones (un 60% del total) y un 0,6 % (un 12-15 % del total) se deben a Cromosomopatías.

En España se ha reducido la tasa de defectos congénitos de un 2,2 % en la década de los 80 a un 1,1%, en la actualidad. Este descenso se debe al diagnóstico prenatal; en concreto a la instauración de cribado prenatal de malformaciones (Eco de 20 semanas) y al cribado de cromosomopatías (ECEMC).

Las Anomalías Congénitas cumplen todos los requisitos para ser patologías susceptibles de cribado:

- Causan morbilidad y/o mortalidad significativa.
- Es relativamente frecuente en la población.
- El método de cribado es válido, aceptable para la población, de fácil acceso, aplicación simple y coste proporcional al beneficio obtenido.
- El método de cribado es aceptable en términos de sensibilidad y especificidad.
- Existen posibilidades diagnósticas y terapéuticas una vez que el cribado es positivo.

Son dos los métodos de cribado que han demostrado ser útiles en la identificación de anomalías congénitas: el cribado de cromosomopatías y el cribado de anomalías congénitas estructurales.

A.I. CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

Desde los años 70 se han intentado aplicar métodos de cribado de anomalías cromosómicas (en general de Síndrome de Down, SD) en las gestantes, ya que 1 de cada 500 tendrá un recién nacido afecto de una de estas patologías. Los primeros métodos de cribado se basaron en la edad materna (mayor de 35 ó 38 años). Este método produce unas tasas de diagnóstico bajas (alrededor del 30%) con una tasa alta de falsos positivos (TFP), y por lo tanto de técnica invasivas, de un 10%.

En los años 80, se introduce el cribado bioquímico del segundo trimestre con una tasa de detección del 60% para una tasa de falsos positivos del 5%-10%.

Posteriormente, se introducen los marcadores ecográficos de cromosomopatías y aparecen los marcadores bioquímicos del primer trimestre.

La creciente necesidad de valorar la sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos de cribado impulsaron los estudios FASTER y SURUSS (ver TABLA I).

		Eficacia	Seguridad
Test (Todos incluyen Edad Materna)	Medidas	Tasa de Falsos Positivos (TFP) (%)	N. de pérdidas fetales por 100.000 cribados
Test Integrado	TN y PAPP-A a las 10-13 sem. Completas, AFP, Estriol no conjugado, B-HCG e Inhibina A a las 14-20 sem. Completas	0,9	6
T. Integrado Serológico	PAPP-A a las 10-13 sem. Completas, AFP, Estriol no conjugado, B-HCG e Inhibina A a las 14-20 sem. Completas	3,9	28
T. Combinado	TN, B-HCG y PAPP-A a las 10-13 sem. Completas	4,3	35
Cuádruple Test	AFP, Estradiol no conjugado, B-HCG o HCG e Inhibina A a las 14-20 sem. Completas.	6,2	45
Triple Test	AFP, Estradiol no conjugado, B-HCG o HCG a las 14-20 sem. Completas.	9,3	
Doble Test	AFP, B-HCG o HCG a las 14-20 sem. Completas	13,1	
Medida TN	TN a las 12 sem	15,2	

TABLA I.-Resultados del SURUSS revisados para el hallazgo de que los valores de las medianas de los MoMs de TN en fetos afectados de S. de Down aumentan linealmente desde la 10 a la 14 sem. Cálculos para una tasa de Detección fija del 85%.

Como refiere la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) en su “*Propuesta de screening combinado de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación para todo el territorio nacional*”, en España no ha habido una política uniforme y global para el cribado y diagnóstico de las anomalías cromosómicas para todo el territorio, y actualmente existe una gran diversidad respecto a lo que se aplica en las distintas comunidades y, dentro de éstas, en las distintas áreas sanitarias. Las prácticas más extendidas como indicación para ofrecer la utilización de técnicas invasivas para el diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas son:

- Utilizar la edad materna “avanzada” (35-38 años), con o sin marcadores ecográficos o bioquímicos.
- Utilizar marcadores bioquímicos del segundo trimestre y edad materna en un cálculo combinado del riesgo.
- Utilizar sólo marcadores ecográficos.
- Utilizar el método combinado del primer trimestre (Translucencia Nucal (TN) + marcadores bioquímicos del primer trimestre).

En Andalucía la evolución del cribado de cromosomopatías no ha sido distinta, existiendo grandes diferencias de accesibilidad a este recurso entre las mujeres embarazadas de nuestra comunidad autónoma.

La situación de falta de equidad entre áreas sanitarias indica que debemos acercarnos en Andalucía a una propuesta común de cribado de cromosomopatías para toda el [Sistema Sanitario Público de Andalucía \(SSPA\)](#). Esta propuesta debería reunir las características siguientes:

- Todas las gestantes deben tener acceso a un programa de cribado homogéneo y de calidad, que permita seleccionar a aquellas que, por presentar alto riesgo de alteraciones cromosómicas, son candidatas a pruebas diagnósticas invasivas (ver TABLA II). El cribado combinado del primer trimestre (test combinado) es el que en estos momentos cumple mejor dichas condiciones.

- El test integrado ecográfico-bioquímico en 1^{er}-2^o trimestre, pese a sus prometedores resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad, tiene desventajas: mayor coste, dificultades organizativas (inherentes a la obligada visita de la paciente en dos momentos diferentes para que sea posible realizar el programa) y otras de carácter ético, dado que en ocasiones debería aplazarse la información sobre hallazgos significativos, ecográficos o de laboratorio, en el primer trimestre a la espera de completar el cribado en el segundo trimestre.

Tipo de Cribado	F + (%)	Número de T.Invasivas	Tasa de Detección	N de Casos detectados	N de T.Invasivas por caso detectado	Número de abortos secundarios (por caso detectado)	N de R.N con S Down
Edad Materna \geq 38 años	6,41	5.254	31,26%	49	107	52 (0,49)	108
Edad Materna \geq 35 años	18,78	15.376	52,36%	82	187	154(1,87)	75
Doble Test	5	4.094	54%	85	48	41(0,85)	72
Test combinado	6,1	4.994	85%	133	38	50(0,37)	24

TABLA II.- Resultados de diferentes estrategias de cribado en uso de acuerdo con datos poblacionales de 2.002 en Andalucía (sobre 157 casos esperados de síndrome de Down).

Por todo ello, nuestra recomendación para un método de cribado de cromosomopatías para toda Andalucía sería la implementación del test combinado del primer trimestre, por las razones siguientes:

1. Sensibilidad adecuada (70-90% según diferentes grupos de estudio ajustado a una TFP del 5%). En estudios prospectivos de intervención los índices de detección son de entre 80-92% para TFP entre 3,4 y 5,2%).
2. Menor coste que el cribado integrado para una efectividad similar.
3. La determinación precoz del nivel de riesgo permite anticipar las actitudes diagnósticas y propuestas terapéuticas, lo que beneficiarán a la madre y/o al feto.
4. La reducción del tiempo de espera en obtener información diagnóstica conlleva menor repercusión psicológica y morbilidad materna en caso de la realización de interrupción voluntaria del embarazo (IVE).

Para la correcta implementación de un programa como el propuesto son necesarias las condiciones siguientes:

- Equidad en acceso para todas las embarazadas.
- Integración dentro del Proceso Asistencial “Embarazo, Parto y Puerperio”.
- Desarrollo y aplicación de un programa informático común para el SSPA para la integración de los datos del cribado combinado y otras variables necesarias.
- Asegurar una tasa de diagnóstico y de falsos positivos ajustada a criterios de calidad.
- Garantizar una oferta de procedimientos invasivos segura y adecuada al objetivo perseguido.

Para garantizar estos dos últimos puntos es trascendental definir el punto de corte de la prueba como positiva. Se trata de establecer un compromiso entre un nivel de riesgo aceptable y la efectividad en función del balance entre índice de detección y de falsos positivos. Convencionalmente se ha establecido como punto de corte en el cribado del síndrome de Down, 1/250-1/300, que es el riesgo que presenta una gestante de 35 años de tener un recién nacido afecto de síndrome de Down. Actualmente hay políticas de cribado con puntos de corte más bajos, de 1/270, como la realizada en el Hospital Universitario Virgen de Valme de Sevilla, que reducen significativamente el número de técnicas invasivas, a un 2%, y que presentan una tasa de diagnóstico adecuada del 70%. También existen propuestas de cribado que realizan en una primera fase un cribado combinado del primer

trimestre con un punto de corte de 1/100 y posteriormente una segunda valoración, bien ecográfica o bioquímica, en un grupo de riesgo cercano al punto de corte, y que consiguen mantener tasas de diagnóstico por encima del 80-90% con TFP del 2-3%.

Por todo ello, parece que actualmente puntos de corte mayor o iguales a 1/250 no aportan ventajas, y elegir un punto de corte con una adecuada tasa de diagnóstico y con una baja de tasas de falsos positivos (TFP) mejora la implementación de un cribado prenatal de cromosomopatías.

A.II. CRIBADO DE MALFORMACIONES ESTRUCTURALES

Aproximadamente la mitad de las anomalías congénitas presentes en el nacimiento, se deben a anomalías congénitas estructurales fetales, y representan una prevalencia del 1-1,5% de los recién nacidos. Hoy es indiscutible que un programa de cribado de anomalías congénitas estructurales fetales contribuye a mejorar de forma clara las posibilidades de prevención y tratamiento de estas enfermedades. El Sistema Sanitario Andaluz en su segunda edición del Proceso Asistencial Integrado “Embarazo, Parto y Puerperio” (2.005) aconseja el cribado ecográfico morfológico a las 20 semanas, señalando que una tasa de diagnóstico adecuada es de un 70%.

El primer estudio randomizado sobre el impacto de la ecografía obstétrica sobre el resultado perinatal, el estudio RADIUS, no demostró beneficios de la ultrasonografía universal respecto a la selectiva en cuanto a resultados perinatales. El estudio, realizado en los 80, presentó una tasa de diagnóstico del 17% y sus resultados fueron muy criticados al no existir criterios uniformes de valoración, así como por el tipo de exploración ecográfica realizada.

En la última década se ha producido un avance tecnológico realmente importante, con una mejora impensable de la calidad de los ecógrafos. Estos avances hacen posible hoy una exploración fetal más detallada y precisa, que contribuye a aumentar de forma sustancial nuestra capacidad de detectar malformaciones fetales. Las tasas actuales de detección son mayores de un 65% (EUROFETUS) variando mucho por sistemas (una tasa de diagnóstico de un 88,5% en malformaciones del sistema nervioso central y de un 28,9% en malformaciones del sistema cardiovascular).

En general, la capacidad diagnóstica de la ecografía depende de varios factores:

- Particularidades de la gestante.
- Edad gestacional y características de la gestación.
- Características técnicas del ecógrafo.
- Grado de complejidad de la exploración.
- Entrenamiento y experiencia del especialista.
- Tiempo de exploración.

Entre ellos, los tres factores independientes o centrales que conforman una exploración fetal adecuada, son:

- Formación adecuada.
- Tecnología adecuada.
- Tiempo adecuado.

Además de todo ello, comunicación, información y consentimiento son elementos esenciales para una práctica clínica correcta, por ello:

- El personal sanitario, las gestantes y su familia deben conocer los objetivos específicos y las limitaciones de la exploración ecográfica que se va a realizar.
- Las gestantes deben recibir información adecuada.
- En todos los casos se debe obtener Consentimiento Informado para la exploración.

- Es necesaria una comunicación correcta de los resultados, en particular de los adversos.

La ecografía de la semana 20 tiene unas peculiaridades que no se dan en otras edades gestacionales y tienen una enorme trascendencia para su implementación en un programa de cribado:

- Es una ecografía de no retorno cronológico, esto quiere decir que estamos a las puertas de la semana 22, tiempo límite para tomar decisiones que incluyen la interrupción de la gestación como una de las alternativas.
- La cuestión no sólo es detectar una malformación, sino establecer su historia natural más probable, es decir, su mortalidad, morbilidad y alternativas terapéuticas.
- Es una ecografía de cribado en población de bajo riesgo, que obliga a una exploración fetal sistemática y estructurada.
- A partir de las anomalías detectadas, se debe valorar la necesidad de un procedimiento invasivo que nos ayude en el diagnóstico de la patología.

B. DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UN CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS EN EL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA (SSPA): CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE.

El programa de cribado de cromosomopatías debe atender a varios puntos para su correcta implementación:

- a) Todas las gestantes deben tener acceso al programa.
- b) Todas las gestantes deben recibir asesoramiento precribado adecuado, a través de personal entrenado y documentos de acogida que expliquen el procedimiento y sus resultados. Un elemento esencial de un programa de cribado como el propuesto es una información clara a la gestante y su familia, apoyada en unos documentos de consentimiento informado adecuados para cada situación clínica.
- c) Provisión de procedimientos invasivos adecuados a sus objetivos con suficiente volumen para garantizar su seguridad.
- d) Disponibilidad de Unidades de Medicina Fetal/Genética Clínica que soporten el consejo genético y el estudio de anomalías cromosómicas.
- e) Calidad de todos los componentes del cribado, tanto analíticos como ecográficos. Una parte crítica para la implementación adecuada de un programa de cribado prenatal de anomalías fetales en población de bajo riesgo está relacionada con la formación continuada de los profesionales, la calidad del equipamiento disponible, la retroalimentación derivada de una relación estructurada y flexible con el centro de referencia, la exploración en edades gestacionales diferentes y la información sobre los resultados finales del embarazo.

B.I. OBJETIVOS DEL PROGRAMA.

El objetivo del programa es la implementación en toda Andalucía de un programa de cribado combinado del primer trimestre para la detección de cromosomopatías recogiendo las recomendaciones establecidas en la guía NICE (www.nice.org.uk), y de Sociedades Científicas como la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO. Propuesta de screening combinado de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación para todo el territorio nacional) y las propuestas por el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG Issues Position on First-Trimester Screening Methods).

B.II. METODOLOGÍA

1. Población

Todas las gestantes de Andalucía en edades gestacionales entre las 8 y 13+6 semanas, siguiendo las pautas que se establecen en el Plan de Trabajo (apartado B.III)

2. Procedimientos de cribado del 1er trimestre

2.1. Cribado mediante Marcadores Ecográficos

Translucencia Nucal.

En 1985 se asoció el incremento del pliegue nucal fetal en el segundo trimestre con alteraciones cromosómicas. Posteriormente, se describió una asociación similar en el primer trimestre, pero en esta fase del embarazo se usó el término “Translucencia Nucal” (TN) para designar a la región sonoluscente situada en la parte posterior de la nuca fetal.

En los primeros estudios se evaluó la TN mediante un punto de corte fijo, pero después se observó que la TN se incrementa con la edad gestacional y se realizaron curvas de crecimiento de la TN en relación a la Longitud Cefalo-Caudal (CRL), usada como parámetro para datar la gestación en el primer trimestre. De este modo se pasó de evaluar la TN con un punto de corte fijo al uso del punto de corte basado en el CRL. Desde entonces, se han publicado diferentes estudios que han confirmado los resultados iniciales.

El último paso clave para la implementación de la TN como método de cribado fue la definición de las medianas en la población de fetos no afectados, la estandarización de las mediciones de TN, y la determinación de los parámetros poblacionales de la TN (media y desviación estándar), en poblaciones de fetos normales y afectados, para relacionar así el riesgo asociado a la TN con el riesgo asociado a la edad materna.

2.2. Cribado mediante Marcadores Bioquímicos

PAPP – A

Algunos estudios a comienzos de los 90 demostraron que la concentración en suero materno de la Proteína A Plasmática Asociada al Embarazo (PAPP-A), se encuentra reducida en fetos afectados de trisomía 21. La desviación de la normalidad va disminuyendo conforme avanza la gestación, haciendo que la PAPP-A sea un marcador útil en el cribado del primer trimestre e inútil en el cribado del segundo trimestre. Un metaanálisis posterior ha establecido que el nivel medio de PAPP-A en suero materno en embarazos con fetos afectados de síndrome de Down (SD) es 0,35 Múltiplos de la Mediana (MoM), 0,40 MoM y 0,62 MoM a las 6-8 semanas, 9-11 semanas y 12-14 semanas de gestación, respectivamente, y 0,94 MoM posteriormente.

Usando la PAPP-A como único marcador para el cribado del primer trimestre se ha obtenido una tasa de detección de SD del 52% para una tasa de falsos positivos del 5%.

Fracción libre de β hCG

La molécula de HCG comprende dos subunidades, α y β , que son producidas por diferentes células de la placenta. Diferentes estudios sugirieron la posible utilidad de la subunidad β libre de la HCG (β HCG) en el cribado de SD, resultados que fueron confirmados por estudios prospectivos.

2.3. Cribado Combinado del 1er Trimestre (CC1T)

La medida de la TN es independiente de la PAPP-A y de la β hCG, tanto en fetos cromosómicamente normales como en fetos con alteraciones cromosómicas, esto ha hecho posible la combinación de estos marcadores bioquímicos con el marcador ecográfico en un solo algoritmo de cálculo. Los primeros estudios retrospectivos para evaluar el test combinado obtuvieron tasas de detección del 75,8 al 89% con una tasa de falsos positivos del 5%. Estos datos han sido posteriormente corroborados por estudios prospectivos.

B.III. PLAN DE TRABAJO

El Cribado combinado del primer trimestre (CC1T), al aplicarse de forma precoz permite disminuir la ansiedad materna y realizar precozmente el procedimiento diagnóstico en caso de ser positivo. El CC1T, junto con la ecografía morfológica de la semana 20, formará parte del subproceso cribado de anomalías congénitas (Plan Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas de Andalucía), dentro del proceso Embarazo, Parto y Puerperio.

1. Primera consulta de la gestante.

- Lugar: Atención Primaria (entre 8 y 10 semanas de gestación)
- Responsable: Personal de Atención Primaria. Matrona o Médico de Familia.
- Objetivo: Presentación e información a la gestante del cribado combinado del primer trimestre (CC1T) integrado dentro de los controles que propone el subproceso cribado de anomalías congénitas (Plan Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas).
- Funciones:
 - Entregar Documento de Acogida.
 - Informar y solicitar el CC1T (rellenar impreso y ajustar solicitud bioquímica y ecográfica).
 - Solicitar Petición/Extracción de sangre para marcadores bioquímicos del CC1T.
 - Recogida de consentimiento informado (acepta o revoca).
- Todos los datos necesarios para el cribado combinado de cromosomopatías serán rellenados en esta primera visita, al igual que la petición de la valoración ecográfica del primer trimestre. Todos los datos necesarios para emitir un informe se rellenarán en el programa informático adaptado para el cribado de anomalías congénitas para Andalucía.
- Valoración de gestación en bajo o alto riesgo para defecto congénito:
 - De riesgo (se derivará a la Unidad de Medicina Fetal/Genética Clínica de Referencia), constituido por gestantes con:
 - Riesgo de transmisión de enfermedad de origen genético (derivar tras CC1T).
 - Antecedente de familiar en primer grado con malformaciones congénitas (derivar tras CC1T).
 - Exposición a teratógenos/enfermedad materna intercurrente con riesgo de patología fetal (derivar tras CC1T).
 - Hijo anterior con anomalía cromosómica / Padres portadores de translocación cromosómica (derivar directamente sin CC1T).
 - Bajo riesgo, constituido por el resto de gestantes.

2. Segunda visita. Valoración Ecográfica e Integración con los Marcadores Bioquímicos.

- Lugar: Servicio de Obstetricia de Referencia / Servicio de Bioquímica de Referencia.
- Responsable: Facultativo de la Unidad de Ecografía de Referencia / Facultativo de la Unidad de Bioquímica de Referencia.
- Objetivo: Valoración ecográfica del 1^{er} trimestre.
- Valoración de los parámetros bioquímicos del cribado e integración de ambos en un resultado único.
- Funciones: La ecografía normalizada del primer trimestre de Cribado ecográfico, mediante TN ajustada a CRL (anexo 2) se realizará en el centro de referencia designado y que cumple los criterios para tal fin. La bioquímica materna será realizada en los centros bioquímicos de referencia donde se procesan (siguiendo las recomendaciones del Anexo 3) y se espera a que se aporte el resultado de la ecografía para desde el laboratorio emitir un informe.

Todos los datos necesarios para emitir un informe se rellenarán en el programa informático adaptado para el cribado de anomalías congénitas para Andalucía. Programa informático que a través de Intranet emitirá el informe a unidad peticionaria.

El resultado del programa de cribado combinado determinará la conducta a seguir:

- a. Cribado Negativo.- Continuar control normal de embarazo (se enviará un informe a su especialista de área de atención primaria para que en la visita de las 16 semanas se le comunique y se le entregue copia del informe).
- b. Cribado Positivo.- Derivar a la Unidad/Servicio de Medicina Fetal/Genética Clínica de Referencia.

3. Cribado Positivo. Consulta en la Unidad de Medicina Fetal/Genética clínica de Referencia.

- Lugar: Unidad/Servicio de Medicina Fetal y Genética Clínica de Referencia.
- Responsable: Facultativo de la Unidad de Referencia.
- Objetivo: Informar a la embarazada sobre el significado de resultado positivo del cribado combinado. Ofertar/realizar procedimiento invasivo para análisis genético fetal.
- Funciones: Se informará a la paciente sobre el significado de resultado positivo del cribado combinado, se ofertará prueba invasiva y se explicará el tipo de análisis genético que se va a realizar sobre la muestra obtenida, así como de su utilidad clínica. La información dada a la embarazada será recogida en la historia clínica y la gestante recibirá un Consentimiento Informado donde expresará su decisión de que se le realice o no un procedimiento invasivo para análisis genético fetal.

4. Informe de Resultado de normalidad/anomalía/variante genética fetal. Consulta en la Unidad de Medicina Fetal/Genética Clínica.

- Lugar: Unidad de Medicina Fetal/Genética Clínica de Referencia.
- Responsable: Facultativo de la Unidad de Referencia.
- Objetivo: Informar del resultado de normalidad/anomalía/variante genética fetal.
- Funciones: En caso de resultado normal se informará por teléfono en la mayor brevedad posible y se remitirá informe por escrito. En caso de anomalía/variante, se informará personalmente a la gestante sobre el resultado, su impacto sobre la salud fetal y las opciones disponibles.

B.IV. INCORPORACIÓN AL CONTROL DE GESTACIÓN POR ENCIMA DE LAS 14 SEMANAS DE GESTACIÓN

Pasadas las 14 semanas de gestación el cribado combinado del primer trimestre presenta el inconveniente de no poder ser aplicado. En gestantes que no se incorporan al control gestacional hasta el segundo trimestre se propone la realización de un cribado bioquímico del segundo trimestre, el cuádruple test (AFP, Estradiol no conjugado, B-HCG o HCG e Inhibina A) que se puede aplicar desde las 14 semanas de gestación hasta las 20 semanas. Este método de cribado presenta peores resultados que el cribado combinado del primer trimestre (sensibilidad del 60-65% para una tasa de falsos positivos del 6,2), pero podría ser adecuado en caso de no poderse aplicar el cribado combinado del primer trimestre.

- Lugar: Unidad de Bioquímica de Referencia/Atención Primaria.
- Responsable: Facultativo de la Unidad de Bioquímica de Referencia / Matrona o Médico de Familia.
- Objetivo: Realizar el cálculo del cuádruple test en el segundo trimestre e informar del resultado del cribado dentro de los controles que propone el proceso asistencial integrado “Embarazo, Parto y Puerperio”.

- Funciones: El cálculo del riesgo combinado se realiza en el laboratorio de bioquímica de referencia que corresponda. Personal de atención primaria rellena la solicitud bioquímica del cribado del segundo trimestre
- En caso positivo en este cribado se informa y se deriva a la unidad de Medicina Fetal/Genética Clínica de referencia.

B.V. INDICACIÓN PARA EL ESTUDIO DEL CARIOTIPO FETAL

- Hijo anterior con anomalía cromosómica.
- Padres portadores de anomalía cromosómica.
- Cribado positivo de cromosomopatías.

B.VI. TÉCNICAS INVASIVAS.

El diagnóstico prenatal de certeza sólo puede realizarse mediante un procedimiento invasivo, que conlleva un riesgo de pérdida fetal de 0,5-1%.

El procedimiento invasivo más utilizada en diagnóstico prenatal ha sido la amniocentesis que presenta una tasa de pérdidas gestacionales del 0,5-1%. Con el desplazamiento del cribado de cromosomopatías al primer trimestre se ha incrementado el número de biopsias de corion que se realizan.

- Lugar: Unidad de Medicina Fetal/Genética Clínica de Referencia.
- Responsable: Facultativo de la Medicina Fetal de Referencia.
- Objetivo: Realización de Técnica Invasiva en caso de cribado positivo.
- El método de elección varía según si la edad gestacional es:
 - Entre las 11-14 semanas es la **biopsia de corion**. En más del 90% de los casos, la biopsia corial puede realizarse por vía transabdominal o transcervical con un riesgo de pérdida del embarazo asociada al procedimiento del 1%.
 - Después de la semana 14, el método de elección es la **amniocentesis**.

1. Diagnóstico Prenatal Rápido de Anomalías Cromosómicas.

Las mujeres sometidas a pruebas invasivas prenatales, amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales, presentan un alto grado de ansiedad en recibir la confirmación de que su embarazo no está afecto de alguna anomalía cromosómica. La obtención del cariotipo fetal implica el cultivo celular de la muestra, lo que supone entre 2-3 semanas antes de poder informar sobre la constitución cromosómica fetal.

Con el fin de reducir los tiempos de espera, se han desarrollado técnicas de diagnóstico prenatal rápido, tales como la hibridación in situ fluorescente (FISH) o la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente (QF-PCR). La técnica de FISH consiste en la hibridación con sondas específicas y su evaluación en un microscopio de fluorescencia. Esta técnica no requiere del cultivo de la muestra, pudiendo obtenerse un resultado de las principales aneuploidías cromosómicas (13/18/21/X/Y) en un corto periodo de tiempo (24-72 hrs). Sin embargo, sólo es posible analizar unos pocos cromosomas a la vez, y sólo da información del número de cromosomas analizados pero no de la estructura cromosómica. Además es una técnica laboriosa y costosa, aún cuando en la actualidad existen sistemas automatizados y se han reducido los costes, especialmente los referentes a las sondas utilizadas.

1.1. QF-PCR

La QF-PCR mediante los análisis de varios STR (*short tandem repeats*) para la detección de aneuploidías, ha sido validado y aplicado con éxito, en el diagnóstico prenatal rápido, en diversos laboratorios tanto europeos como del resto del mundo. Mediante QF-PCR es necesario realizar análisis de rutina de los cromosomas 13, 18 y 21. El análisis de rutina de los cromosomas sexuales es a criterio de cada laboratorio o si hay evidencias de una posible anomalía de estos.

Limitación de la muestra para diagnóstico prenatal rápido.

Dado que la muestra, líquido amniótico o vellosidad corial, es limitada y la necesidad de realizar cultivo de la misma, es posible que en alguna de las muestras no sea posible realizar un estudio prenatal rápido.

Los protocolos de laboratorio seguirán las más estrictas normas de calidad y de buenas prácticas. Especialmente es importante minimizar, ante el alto volumen del número de muestras, los riesgos de posibles confusiones de muestras.

Generalmente con una cantidad de muestra entre 0,5 – 4 ml de líquido amniótico es suficiente para QF-PCR. Sin embargo, la cantidad de muestra de líquido amniótico destinada para el diagnóstico prenatal rápido, es decisión de cada laboratorio pero en cualquier caso no puede comprometer el estudio citogenético mediante cultivo de la muestra.

La vellosidad corial deberá limpiarse de la posible presencia de tejido materno. Dado el riesgo de mosaicismo confinado a placenta, la muestra de vellosidad corial destinada a QF-PCR deberá contener tanto tejido del citotrofoblasto como del mesenquima.

Extracción de ADN

El método de extracción de ADN deberá ser rápido, con el mínimo de transferencias de tubos, que produzca suficiente cantidad de ADN y de máxima calidad.

Actualmente existen diferentes kits comerciales para la aplicación de QF-PCR al diagnóstico prenatal rápido. La preparación en el laboratorio de los diferentes STR deberá estar previamente validada.

Análisis de los resultados

Se deberá analizar al menos 4 marcadores para cada cromosoma en dos reacciones independientes. Se deberá contar con un tercer kit para posibles muestras complicadas en las que no se haya obtenido un resultado fiable y seguro. Para el cromosoma Y es posible utilizar un número menor de marcadores. Los marcadores seleccionados deberán tener una alta heterozigosidad. La introducción de nuevos marcadores, que no hayan sido previamente utilizados en QF-PCR, deberán ser validados antes de su utilización en el diagnóstico prenatal rápido.

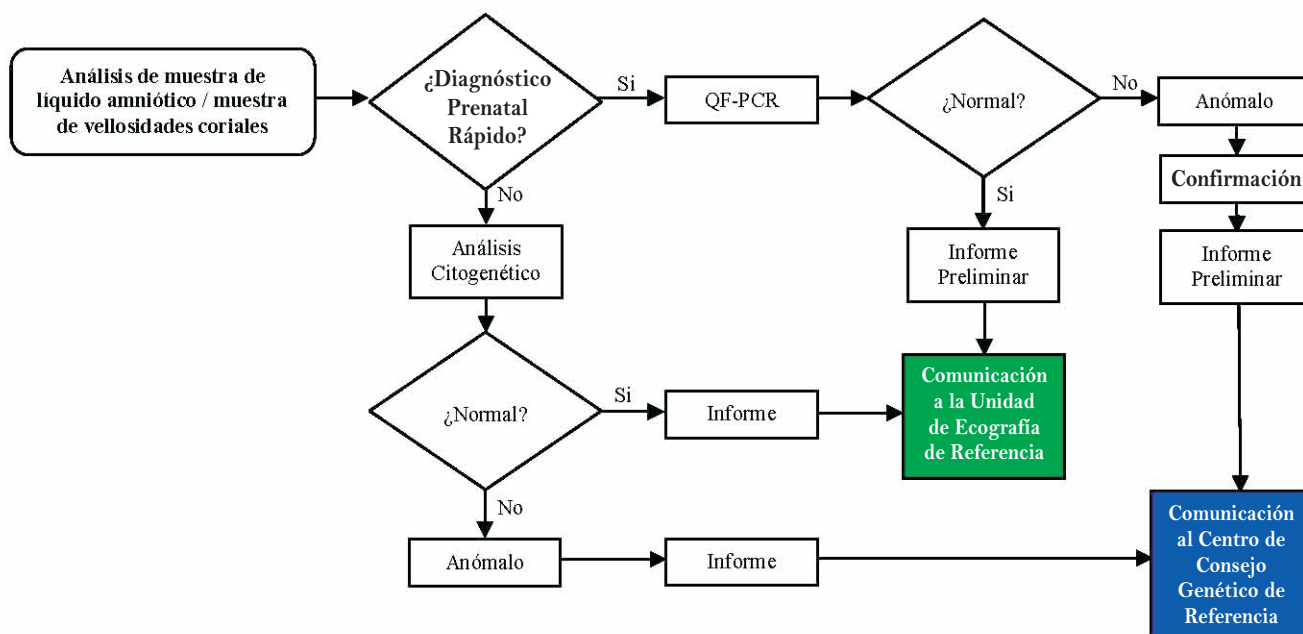
El análisis de los marcadores utilizados se realizará en un sistema capaz de resolver alelos de 2 pares de bases.

Es posible que algunas muestras requieran de muestra de los progenitores para resolver posibles discrepancias, debido a posible contaminación materna, variaciones en el número de copias, polimorfismos en los *primers*, o mutaciones somáticas de los microsatélites.

Es importante informar que mediante QF-PCR no se analiza la totalidad de los cromosomas, ni la estructura.

Los resultados anómalos no pueden informarse como trisomía de los cromosomas 13/18/21 dado que se analizan solo unos pocos marcadores de cada cromosoma y deberán especificar que “el resultado obtenido se asocia a síndrome de Down”.

La QF-PCR no deberá considerarse como técnica diagnóstica para monosomía del cromosoma X.



ESQUEMA I: Arquitectura para la toma de decisiones mediante QF-PCR en el diagnóstico prenatal rápido.

1.2. HIBRIDACION IN SITU FLUORESCENTE (FISH)

Deberá analizarse al menos 50 células para cada cromosoma. El análisis deberá considerar las limitaciones de la técnica y no se evaluarán:

- Núcleos superpuestos
- Núcleos demasiado juntos donde no se observan los límites de cada uno de ellos

Hay que tener especial cuidado en la valoración de las señales de hibridación duplicadas (“splits”) o difusas.

Cuando se valoren varios cromosomas a la vez, deberá utilizarse filtros específicos para cada sonda. El laboratorio contará con una metodología que asegure que el análisis se realiza en núcleos diferentes.

Laboratorios

Los laboratorios deberán contar con suficiente experiencia en el análisis de muestras para diagnóstico prenatal. Los laboratorios deberán realizar al menos:

- 100 muestras de líquido amniótico / año.
- 30 muestras de vellosidades coriales.

Aquellos laboratorios que no cumplan los requisitos en el momento de implantación del plan de Cribado deberán acreditarse y contrastar sus primeras 50 muestras de líquido amniótico y 10 primeras muestras de vellosidades coriales.

Se espera que los laboratorios cuenten con una guía de buenas prácticas para profesionales donde se especificará:

- Condiciones para el transporte de la muestra.
- Horario del laboratorio.
- Personal responsable de las muestras de diagnóstico prenatal.
- Teléfonos de contacto del personal administrativo.
- Teléfonos de contacto del personal facultativo.
- Hoja tipo para derivación de la muestra.
- Tiempo medio de emisión del informe.
- Controles de calidad.

Equipamiento del laboratorio

Los laboratorios contarán con todo el material necesario para la realización del diagnóstico prenatal.

Tanto para el cultivo celular como para la manipulación de las muestras deberá contarse con cabinas de flujo laminar.

Los laboratorios contarán con al menos dos incubadores, conectados a circuitos eléctricos independientes, con intercambiador de bombonas de CO₂ y alarma ante cambios de temperaturas. Los incubadores deberán limpiarse y comprobarse con regularidad.

Los sistemas de análisis utilizados en QF-PCR deberán calibrarse según las especificaciones del fabricante.

Para los análisis citogenéticos de rutina se contarán con sistemas de análisis de imagen específicos. Los laboratorios contarán con políticas de conservación de las imágenes utilizadas para el diagnóstico. Así mismo habrá una política para asegurarse copias de seguridad. Las imágenes no se destruirán y se conservarán siempre.

Es deseable que todos los sistemas cuenten con un contrato de mantenimiento con el fabricante que asegure revisiones y calibraciones periódicas.

Conservación de las muestras

El laboratorio contará con una política de conservación de muestras. Deberá contar con una guía que será aprobada por los comités de ética y de calidad de su centro.

Las muestras de ADN serán almacenadas en un banco de ADN. El tiempo de almacenaje será a discreción de cada laboratorio. La utilización de las muestras de ADN para investigación requerirá de un consentimiento informado específico.

Las preparaciones cromosómicas teñidas con un método de bandeo cromosómico permanente deberán conservarse al menos por un periodo de tres años.

Las preparaciones cromosómicas teñidas mediante hibridación in situ fluorescente se conservarán por un periodo que será determinado en cada laboratorio.

Las suspensiones celulares que se utilizan para la obtención de las preparaciones cromosómicas deberán conservarse al menos hasta que se realice el informe final.

Personal

El personal dedicado al diagnóstico prenatal deberá contar con la cualificación y entrenamiento necesarios, y será suficiente para realizar la carga de trabajo esperada. No debería haber demoras en la emisión de informes debido a periodos vacacionales o posibles bajas laborales.

El laboratorio deberá contar con un registro donde se especificará al menos:

- Número de muestras analizadas por cada persona / año.
- Número de muestras anómalas.
- Fallos y posibles causas.
- Tiempo de cada informe.
- Responsables de la validación de las muestras.

Comunicación de los resultados

Diagnóstico prenatal rápido (QF-PCR/FISH) normal: se realizará un informe preliminar a su centro de Ecografía de referencia. El resultado del cariotipo fetal se informará a su centro de Ecografía de referencia.

Diagnóstico prenatal rápido (QF-PCR/FISH) anómalo:

- Confirmación con FISH: informe preliminar a su centro de referencia de Consejo Genético. Informe final a su centro de referencia de Consejo Genético con el cariotipo fetal.
- No confirmación con FISH: el laboratorio contactará con el clínico responsable y se esperará al cariotipo fetal.

Es deseable contar con un sistema informatizado centralizado donde se reúnan todos los datos ginecológicos, bioquímicos y genéticos.

Los datos de diagnósticos prenatales son especialmente sensibles y sólo serán accesibles a personal autorizado. Además deberá generarse un archivo de acceso a las diferentes fichas.

2. Diagnóstico Prenatal Citogenético tras Diagnóstico rápido.

Tras un diagnóstico prenatal rápido de posibles anomalías es necesaria una confirmación mediante el cariotipo fetal. Se han observado discrepancias entre el resultado mediante QF-PCR/FISH y cariotipo fetal:

- Falsos negativos para las trisomías 13, 18 y 21: fundamentalmente debido a:
 - Contaminación materna
 - No detección de mosaicismos para la trisomías 13, 18 y 21.
- Falsos positivos para las trisomías 13, 18 y 21. En ninguno de estos casos se ha detectado un recién nacido con anomalía. Fundamentalmente es debido a mosaicismo exclusivamente placentario.

Una vez realizado un diagnóstico prenatal rápido, el número de metafases a contar, analizar y cariotipar:

- Si el análisis rápido (QF-PCR) es anómalo y se confirma con la realización del cariotipo.
 - Concordancia: posible IVE y/o comprobación con el cariotipo (contar 5: cariotipar 1 metafase de cada clon en los casos de mosaicismos)
 - No concordancia: contacto con el clínico responsable. Cariotipo (contar 20: cariotipar 3 metafases, al menos 1 metafase de cada clon en los casos de mosaicismos).

- Análisis rápido normal:
 - Varón: contar 5 metafases/1-2 cariotipos
 - Mujer: contar 10 metafases/2-3 cariotipos
- Análisis rápido con contaminación materna.
 - Varón: contar 10 metafases/1-2 cariotipos
 - Mujer: contar 20 metafases/3 cariotipos
- Embarazos con malformaciones ecográficas susceptibles de anomalías cromosómicas compatibles con los cromosomas estudiados en el análisis rápido (Análisis rápido + cariotipo):
 - Si el análisis rápido es anómalo: posible IVE y comprobación con el cariotipo (1 metafase).
 - Si el análisis rápido es normal: 20 metafases/3 cariotipos

En cualquier caso, éstos serían unos requisitos mínimos, susceptibles de ampliarse a criterio de cada laboratorio.

3. Diagnósticos citogenéticos de rutina en muestras en las que no ha podido realizarse diagnóstico prenatal rápido.

Es esperable que a cierto número de muestras no se le pueda realizar o el resultado de un diagnóstico prenatal rápido (QF-PCR/FISH) no sea concluyente:

- Muestras con claros signos de contaminación con sangre.
- Muestras escasas en las que el volumen necesario para un diagnóstico rápido podría comprometer el cultivo celular.
- Muestras cuya indicación clínica no coincide con el análisis para un diagnóstico prenatal rápido (por ej. Translocación cromosómica familiar).

3.1. Muestras de líquido amniótico

Iniciar al menos tres cultivos independientes en dos incubadores independientes.

Debe evitarse el sacrificio de TODOS los cultivos de forma simultánea. Idealmente debe conservarse células en cultivo hasta la emisión del informe.

Fallos de cultivo

- Dentro del plazo de 10 días posteriores a la extracción, debe informarse de la posibilidad de fallo de cultivo de la muestra, con el fin de realizar una nueva extracción.
- El fallo definitivo de cultivo será en los 14 días posteriores a la extracción.
- La tasa de éxito de los cultivos celulares deberá ser del 99%.

Calidad de la preparación cromosómica

La calidad del bandeo cromosómico debe ser el adecuado a la indicación de diagnóstico prenatal citogenético.

Cuando la calidad obtenida no sea la adecuada no debe realizarse una nueva extracción a no ser que exista una justificación clínica.

En general es recomendable estudiar dos cultivos independientes:

Método en frasco:

1. Contar: al menos 20 células distribuidas lo más equitativamente posible de al menos dos cultivos independientes. Registrar cualquier tipo de anomalía numérica y/o estructural.
2. Analizar: al menos 5 células distribuidas lo más equitativamente posible de al menos dos cultivos independientes. La resolución cromosómica debe ser la adecuada para el motivo de consulta.
3. Cariotipar: al menos 2 células. Si hay más de un clon, cariotipar una célula representativa de cada clon.

Método in situ:

1. Contar: al menos 15 células de 15 colonias (15 células de al menos 10 colonias si no hay 15 colonias disponibles), distribuidas lo más equitativamente posible de al menos dos cultivos independientes.
2. Analizar: al menos 5 células distribuidas lo más equitativamente posible de al menos dos cultivos independientes. La resolución cromosómica debe ser la adecuada para el motivo de consulta.
3. Cariotipar: al menos 2 células. Si hay más de un clon, cariotipar una célula representativa de cada clon.

Puede obtenerse un resultado fiable a partir de un único cultivo cuando, el cariotipo fetal no coincide con el cariotipo materno:

1. El resultado es un varón.
2. El resultado confirma una trisomía previamente diagnosticada mediante FISH en células de líquido amniótico no cultivadas.
3. Uno de los padres es portador de un reordenamiento cromosómico y el feto femenino:
 - a. Es portadora del reordenamiento en desequilibrio.
 - b. Es portadora del reordenamiento heredado del padre.

Contaminación materna

En las muestras con sangre o con posibilidad de estar contaminadas con células maternas, no es necesario aumentar el número de células a estudiar. Esta incidencia debe quedar reflejada en el informe.

Mosaicismo

El análisis constitucional requiere al menos de tres células en la que en al menos dos de ellas sea posible observar el patrón de bandas en cada par de cromosomas homólogos. Para descartar un mosaicismo verdadero se utiliza la guía propuesta por Hsu (1999).

Métodos in situ

1. Estudio básico: análisis de al menos 15 colonias de dos cultivos independientes.
 - 1.1. Todas las anomalías de una única célula.
 - 1.2. Una única colonia en un único cultivo con reordenamiento estructural en equilibrio.
 - 1.3. Una única colonia en un único cultivo con rotura a nivel centrómero con pérdida de un brazo cromosómico.
2. Estudio ampliado: análisis de 12 colonias del cultivo sin la observación inicial.

- 2.1. Una única colonia o múltiples colonias de un único cultivo con un cromosoma sexual extra.
 - 2.2. Una única colonia o múltiples colonias de un único cultivo con trisomía de alguno de los autosomas: 1, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 17 ó 19.
 - 2.3. Una única colonia o múltiples colonias de un único cultivo con 45,X.
 - 2.4. Una única colonia o múltiples colonias de un único cultivo con monosomía de alguno de los autosomas.
 - 2.5. Una única colonia de un único cultivo con cromosoma marcador.
 - 2.6. Una colonia de un único con reordenamientos estructurales en desequilibrio.
 - 2.7. Múltiples colonias con reordenamientos estructurales equilibrados.
3. Estudio exhaustivo: análisis de 24 colonias excluyendo aquellas colonias analizadas del frasco con la observación inicial.
- 3.1. Una única colonia o múltiples colonias de un único cultivo con trisomía de alguno de los autosomas: 2, 5, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 21 ó 22.
 - 3.2. Múltiples colonias de un único cultivo con reordenamientos estructurales en desequilibrio.
 - 3.3. Múltiples colonias de un único cultivo con cromosoma marcador.

Métodos en frasco

1. Estudio básico: análisis de al menos 20 células de dos cultivos independientes.
 - 1.1. Todas las anomalías de una única célula.
 - 1.2. Una única célula en un único cultivo con reordenamiento estructural en equilibrio.
 - 1.3. Una única célula en un único cultivo con reordenamiento estructural en desequilibrio.
 - 1.4. Una única célula en un único cultivo con 45,X.
 - 1.5. Una única célula en un único cultivo con rotura a nivel centrómero con pérdida de un brazo cromosómico.
2. Estudio ampliado: análisis de 20 células del cultivo sin la observación inicial.
 - 2.1. Una única célula o múltiples células de un único cultivo con un cromosoma sexual extra.
 - 2.2. Una única célula o múltiples células de un único cultivo con trisomía de alguno de los autosomas: 1, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 17 ó 19.
 - 2.3. Múltiples células de un único cultivo con 45,X.
 - 2.4. Una única colonia o múltiples colonias de un único cultivo con monosomía de alguno de los autosomas.
 - 2.5. Una única célula de un único cultivo con cromosoma marcador.
 - 2.6. Múltiples células con reordenamiento estructural equilibrado.
3. Estudio exhaustivo: análisis de 40 células excluyendo aquellas células del cultivo con la observación inicial de anomalía.
 - 3.1. Una única célula o múltiples células de un único cultivo con trisomía de alguno de los autosomas: 2, 5, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 21 ó 22.
 - 3.2. Múltiples células de un único cultivo con reordenamientos estructurales en desequilibrio.
 - 3.3. Múltiples células de un único cultivo con cromosoma marcador.

Tipos de mosaicismos:

1. Tipo I. Anomalía en una única célula. Casi con toda probabilidad se trata de un artefacto de cultivo, y por tanto pseudomosaicismo. Este tipo de mosaicismos no suele informarse a las pacientes.
2. Tipo II. Dos o más células con la misma anomalía cromosómica en un único cultivo en el método en frasco o una única colonia en un único cultivo. En ocasiones se incluye dos o más colonias en

el mismo cultivo. La anomalía no se observa en células o colonias de otro cultivo. Este tipo de cultivo, en la mayoría de los casos, es pseudomosaicismo. Sólo se informará si:

- No se puede ampliar el estudio.
- Se identifican anomalías fetales.
- Si se conoce que la anomalía identificada se suele encontrar en mosaico.
- Si la aneuploidía tiene algún tipo de significado clínico.

3. Tipo III. Dos o más células o colonias en dos cultivos independientes. Para considerar riesgos en el embarazo, según los criterios de Hsu debe al menos estar documentado: “dos o mas artículos, bien documentados donde se confirme el mosaicismo en amniocitos, con la misma anomalía, y con anomalías en el embarazo”. La ecografía puede ser de gran ayuda, pero no es garantía de normalidad.

Muestras de Vellosidades Coriales

El laboratorio será el responsable de preparar la muestra para que sea apta para el análisis citogenético.

En los casos en los que la muestra recibida no sea apta, se informará directamente al clínico responsable y se emitirá un informe. El clínico será el responsable de informar a la mujer y proponer una nueva alternativa.

Tipos de cultivo

Existen amplias evidencias que las mejores prácticas implican el análisis tanto de cultivos directos/24hrs y de cultivos prolongados.

El cultivo directo/24hrs puede sustituirse por el análisis rápido mediante QF-PCR/FISH.

No es aceptable realizar un diagnóstico basado exclusivamente en el análisis citogenético del cultivo directo/24hrs.

Para los cultivos prolongados es posible realizar una disgregación enzimática o física según los protocolos de cada laboratorio.

Se deberán iniciar al menos tres cultivos independientes en dos incubadores independientes. Es posible iniciar dos cultivos, si la muestra es escasa o si se ha realizado un análisis en cultivo directo/24hrs.

Fallos de cultivo

- Dentro del plazo de 10 días posteriores a la extracción, debe informarse de la posibilidad de fallo de cultivo de la muestra, con el fin de realizar una nueva extracción.
- El fallo definitivo de cultivo será en los 14 días posteriores a la extracción.

La tasa de éxito de los cultivos celulares deberá ser del 99%.

Calidad de la preparación cromosómica

La calidad del bandeo cromosómico debe ser el adecuado a la indicación de diagnóstico prenatal citogenético.

Cuando la calidad obtenida no sea la adecuada no debe realizarse una nueva extracción a no ser que exista una justificación clínica.

Como norma general será necesario realizar un diagnóstico citogenético basado en dos cultivos celulares independiente. Puede obtenerse un resultado aceptable a partir de un único cultivo cuando, el cariotipo fetal no coincide con el cariotipo materno:

1. El resultado es un varón.
2. El resultado confirma una trisomía previamente diagnosticada mediante FISH en células de líquido amniótico no cultivadas.
3. Uno de los padres es portador de un reordenamiento cromosómico y el feto femenino:
 - a. Es portadora del reordenamiento en desequilibrio.
 - b. Es portadora del reordenamiento heredado del padre.

Análisis Cultivo directo/24hrs

Contar al menos 10 metafases. Deberá analizarse/Cariotipar al menos dos metafases, con la calidad cromosómica mínima apropiada para el motivo de consulta. Es altamente recomendable que el análisis se realice por dos personas del laboratorio.

Análisis de cultivo prolongado

La contaminación materna es responsable del 2% de fallos de diagnóstico.
Metodología:

1. Contar: al menos 10 células distribuidas lo más equitativamente posible de al menos dos cultivos independientes. Registrar cualquier tipo de anomalía numérica y/o estructural.
2. Analizar: al menos 5 células distribuidas lo más equitativamente posible de al menos dos cultivos independientes. La resolución cromosómica debe ser la adecuada para el motivo de consulta.
3. Cariotipar: al menos 2 células. Si hay mas de un clon, cariotipar una célula representativa de cada clon.

En el 1-2% de las muestras de vellosidades coriales se observan discrepancias entre el cariotipo fetal, el citotrofoblasto y el mesenquima.

Tipos de discordancia feto-placenta:

Tipo	Naturaleza	Trofoblasto	Mesenquima	Embrión/feto	Frecuencia
I	MCP	Anómalo	Normal	Normal	48
II	MCP	Normal	Anómalo	Normal	25
III	MCP	Anómalo	Anómalo	Normal	16
IV	MV	Anómalo	Normal	Anómalo	0
V	MV	Normal	Anómalo	Anómalo	4
VI	MV	Anómalo	Anómalo	Anómalo	7

B. VII. CONTROL DE CALIDAD DEL CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE.

1. Formación de especialistas.

La utilidad de la medida de la Translucencia Nucal (TN) para el cribado de Síndrome de Down está en relación con la experiencia del especialista y el seguimiento de la técnica de medición estandarizada que se recoge en el anexo 2.

Se ha demostrado que la fiabilidad de la medida de la Translucencia Nucal es proporcional al entrenamiento de los especialistas. Por ello, una formación adecuada es imprescindible para una correcta implementación del CC1T.

2. Equipamiento.

2.1. Ecógrafos

Como ya se ha descrito, la elección de marca y modelo es un factor que influye decisivamente en el rendimiento del CC1T. Son requisitos imprescindibles que el ecógrafo sea de alta resolución (≥ 5 MHz), capaz de medir en décimas de milímetros, y que disponga de opción *video-loop* y zoom en congelado. La mejor opción es un equipamiento que permita atender tanto la ecografía del CC1T como la del cribado de la semana 20.

2.2. Analizadores Bioquímicos.

Se recomienda la utilización de un sistema automático con lector de código de barras y conexión bidireccional con software específico del programa de cribado de cromosomopatías para Andalucía.

2.3. Dispositivos de Cálculo.

En la actualidad se disponen de varios programas informáticos comerciales para el cribado del Síndrome de Down. Dichos programas no están basados en la población de gestantes de Andalucía, no permiten la evaluación sistemática individualizada y, por tanto, la localización y corrección de las desviaciones en los resultados del cribado, factor esencial para un número de procedimientos ajustado.

Se implementará el desarrollo y aplicación de un programa informático adaptado para Andalucía para el cribado de anomalías congénitas, por el que, a través de intranet, se podrá acceder al informe y control de las medianas bioquímicas y ecográficas.

3. Control de Calidad.

3.1. Control de Calidad de los Marcadores Ecográficos.

Para la correcta implementación del CC1T dentro del PACAC (Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas) es necesario un control periódico de calidad, que se puede realizar por el estudio de la distribución de las medidas respecto a las medianas de referencia, y que se realizará a través del programa informático adaptado para el cribado de anomalías congénitas para Andalucía.

PACAC implementará la formación del personal que realiza esta ecografía del primer trimestre, así como definirá los controles de calidad necesarios para realizar este tipo de exploración ecográfica.

3.2. Control de Calidad de los Marcadores Bioquímicos.

Para garantizar la calidad de los marcadores bioquímicos se recomienda:

- Las muestras deben ser analizadas dentro de las 72 horas siguientes a su extracción, pues las medidas de β -hCG, que es termolábil, se hacen imprecisas si transcurre más tiempo.
- Se establecerán indicadores para verificar la calidad en la fase preanalítica.
- El laboratorio debe adoptar controles internos de la precisión de las determinaciones (precisión intra e inter ensayo) y es muy recomendable suscribir un control externo único con agencias internacionales como la United Kingdom National External Quality Assessment Schemes (UK NEQAS) for Maternal FERUM Screening.

- Deben usarse equipos y reactivos especialmente diseñados para el cribado del síndrome de Down, que realicen las determinaciones de cada marcador en el rango de concentración apropiado para el cribado del síndrome de Down.
- Cada laboratorio debe calcular y actualizar periódicamente las medianas propias del centro para cada marcador, para cada semana de gestación en los intervalos semanales habituales para cada tipo de cribado, para cada técnica y para la población que habitualmente atiende.

4. Control de los Resultados

Siguiendo las recomendaciones de PACAC, debe existir un responsable por cada centro de referencia para el seguimiento de las gestantes y el control de los resultados.

Anualmente se realizará una valoración de los resultados: nivel de cobertura, sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos, tasa de falsos negativos, número de técnicas invasivas y tasa de pérdidas gestacionales. Dicho control se realizará a través del programa informático para el cribado de anomalías congénitas para Andalucía.

En resumen:

- Debe existir un responsable del centro adherido a PACAC.
- PACAC, a través de los centros de referencia designados, garantizará la formación del personal que realiza esta ecografía del primer trimestre.
- Se debe garantizar que los ecógrafos incorporados al programa de cribado de cromosomopatías tengan una resolución adecuada, sean capaces de medir en décimas de milímetros, y dispongan de opción video-loop y zoom en congelado. La mejor opción es un equipamiento que permita atender tanto la ecografía del CC1T como la ecografía de cribado de la semana 20.
- El responsable de PACAC en el centro aportará un listado del personal adscrito al programa de cribado, así como de los ecógrafos que se utilizan.
- Cada centro será auditado, al menos, anualmente, proponiéndole en su caso posibles medidas correctoras.

5. Unidad de Medicina Fetal/Genética Clínica de Referencia.

- Debe contar con personal cualificado para el consejo genético.
- Debe contar con personal cualificado para la realización de procedimientos invasivos. El profesional deberá acreditar una formación adecuada y haber realizado al menos 100 procedimientos invasivos
- La Unidad/Servicio debe realizar un volumen de técnicas invasivas adecuado para garantizar la calidad de los resultados y la seguridad del paciente.
- Debe garantizar una tasa adecuada de pérdidas gestacionales por técnica invasiva.
- Se debe garantizar que las Unidades/Servicios de Genética puedan realizar los análisis citogenéticos según las normas de calidad europeas, dotándolos del material y personal necesarios para cubrir la demanda de pruebas invasivas previstas.

C. PROPUESTA DE CRIBADO DE ANOMALÍAS ESTRUCTURALES PARA ANDALUCÍA: ECOGRAFÍA MORFOLÓGICA EN LA SEMANA 20 PARA ANDALUCÍA.

El programa de cribado de malformaciones estructurales debe atender a varios puntos para su correcta implementación:

- a) Todas las gestantes deben tener acceso al programa.
- b) Todas las gestantes deben recibir asesoramiento precibado adecuado, a través de personal entrenado y documentos de acogida que expliquen el procedimiento y sus resultados. Un elemento esencial de un programa de cribado como el propuesto es una información clara a la gestante y su familia, apoyada en unos documentos de consentimiento informado adecuados para cada situación clínica.
- c) Calidad de todos los componentes del cribado: ecógrafos, tiempo y especialistas. Una parte crítica para la implementación adecuada de un programa de cribado prenatal de anomalías estructurales fetales en población de bajo riesgo está relacionada con la formación continuada de los profesionales, la calidad del equipamiento y el tiempo de exploración disponible.
- d) Monitorización del rendimiento y calidad del programa. Es básico un control de calidad sobre los diferentes elementos del programa. Confirmación de malformaciones, control de los falsos positivos y negativos.
- e) Disponibilidad de Unidades/Servicios de Medicina Fetal/Genética Clínica, que soporten el estudio y diagnóstico de anomalías estructurales fetales, así como el asesoramiento y terapia multidisciplinar.

C. I. OBJETIVOS DEL PROGRAMA

El objetivo del programa es la implementación en toda Andalucía del cribado ecográfico a las 20 semanas para la detección de malformaciones estructurales, basado en las recomendaciones establecidas en la guía NICE (www.nice.org.uk), y de sociedades científicas como la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).

C. II. METODOLOGÍA

1. Población

Todas las gestantes de Andalucía en edades gestacionales entre las 18 y 20 semanas, ajustadas por ecografía del primer trimestre.

2. Procedimiento del cribado de malformaciones estructurales

Se realiza mediante ecografía morfológica normalizada, según el procedimiento establecido por el grupo de consenso (Anexo 7).

C. III. PLAN DE TRABAJO

Realizar un cribado de malformaciones estructurales fetales integrado dentro del PACAC (Ver Anexo 4).

1. Información del cribado 20 a la gestante

- Lugar: Atención Primaria. Tercera visita de la gestante (16 semanas).
- Responsable: Personal de Atención Primaria. Matrón/a o Médico de Familia.
- Objetivo: información a la gestante del cribado de malformaciones estructurales integrado dentro de los controles que propone PACAC.
- Funciones:
 - Entrega del Documento de Acogida PACAC del cribado 20 (Anexo 5).
 - Entrega del Consentimiento Informado (acepta o revoca) (Anexo 6).
 - Solicitar la ecografía de 20 semanas a la unidad de referencia (rellenar impreso y ajustar la fecha de la ecografía)*.
 - Valoración de gestación de bajo o alto riesgo para anomalía congénita (ya hecho una vez en la 1ª visita del CC1T).

2. Ecografía de 20 semanas

- Lugar: Dispositivo de apoyo de la Unidad/Servicio de Referencia.
- Responsable: Facultativo Especialista con formación adecuada.
- Objetivo: valoración ecográfica morfológica normalizado.
- Funciones: realizar la valoración morfológica fetal sistemática y normalizada con Consentimiento Informado (Anexo 6). Emisión de informe unificado e información a la gestante del resultado (Anexo 8)

El resultado del programa de cribado morfológico determinará la conducta a seguir:

- a. Riesgo bajo. - Continuar control normal de embarazo.
- b. Riesgo elevado. - Derivar a la Unidad/Servicio de Medicina Fetal de Referencia.

3. Caso de Sospecha de Patología Fetal

- Lugar: Unidad/Servicio de Medicina Fetal/Genética Clínica.
- Responsable: Facultativo de la Unidad de Medicina Fetal/Genética Clínica.
- Objetivo: diagnóstico y asesoramiento pronóstico y terapéutico de la patología fetal.
- Funciones: diagnóstico o exclusión de la patología fetal. Asesoramiento sobre el pronóstico de la patología fetal y las posibles opciones ante ella.

C. IV. CONTROL DE CALIDAD DEL PROGRAMA DE ECOGRAFÍA MORFOLÓGICA

Como objetivo se debe tratar de alcanzar una tasa de diagnóstico prenatal global de un 75-80%, para lo cual es necesario establecer controles de calidad.

La Unidad donde se realiza la ecografía de las 20 semanas debe garantizar que:

- Todo el personal que realice ecografía morfológica tendrá la formación adecuada.

* Adaptar la fecha aproximada de realización de la ecografía de la semana 20 de gestación a las necesidades de derivación/valoración por la Unidad de Medicina Fetal/Genética Clínica por debajo de las 22 semanas.

- Todos los ecógrafos que se utilicen deben de ser de gama media-alta dotados tecnológicamente de Doppler en todas sus gamas: modo M, sondas multifrecuencias. Estos equipos deben tener una buena definición y ser renovados periódicamente.
- Citaciones de gestante ajustada para 20 minutos por paciente.
- Cumplimentación del Consentimiento Informado.
- Informe de la ecografía unificado.
- Control de nacimiento de fetos con malformaciones no diagnosticadas.
- Evaluación de los resultados del Programa.
- Cada Unidad debe tener un responsable de los resultados

La Unidad/Servicio de Medicina Fetal/Genética Clínica de referencia para patología fetal debe:

- Ocuparse de que los especialistas tenga formación adecuada en la realización de procedimientos invasivos, valoración cardíaca fetal y consejo genético.
- Los ecógrafos deben de ser de gama media-alta dotados tecnológicamente de Doppler en todas sus gamas: modo M, sondas multifrecuencias. Estos equipos deben tener una buena definición y ser renovados periódicamente.
- Disponer de Documento de Acogida y Consentimientos Informados Específicos.
- Realizar informe normalizado a la gestante y especialista.
- Confirmar sus resultados/diagnósticos tras el nacimiento.
- Confirmar sus resultados/diagnósticos tras IVE (Anatomía Patológica).
- Derivar para Terapia fetal a Unidades/Servicios de acuerdo con la cartera de servicios.

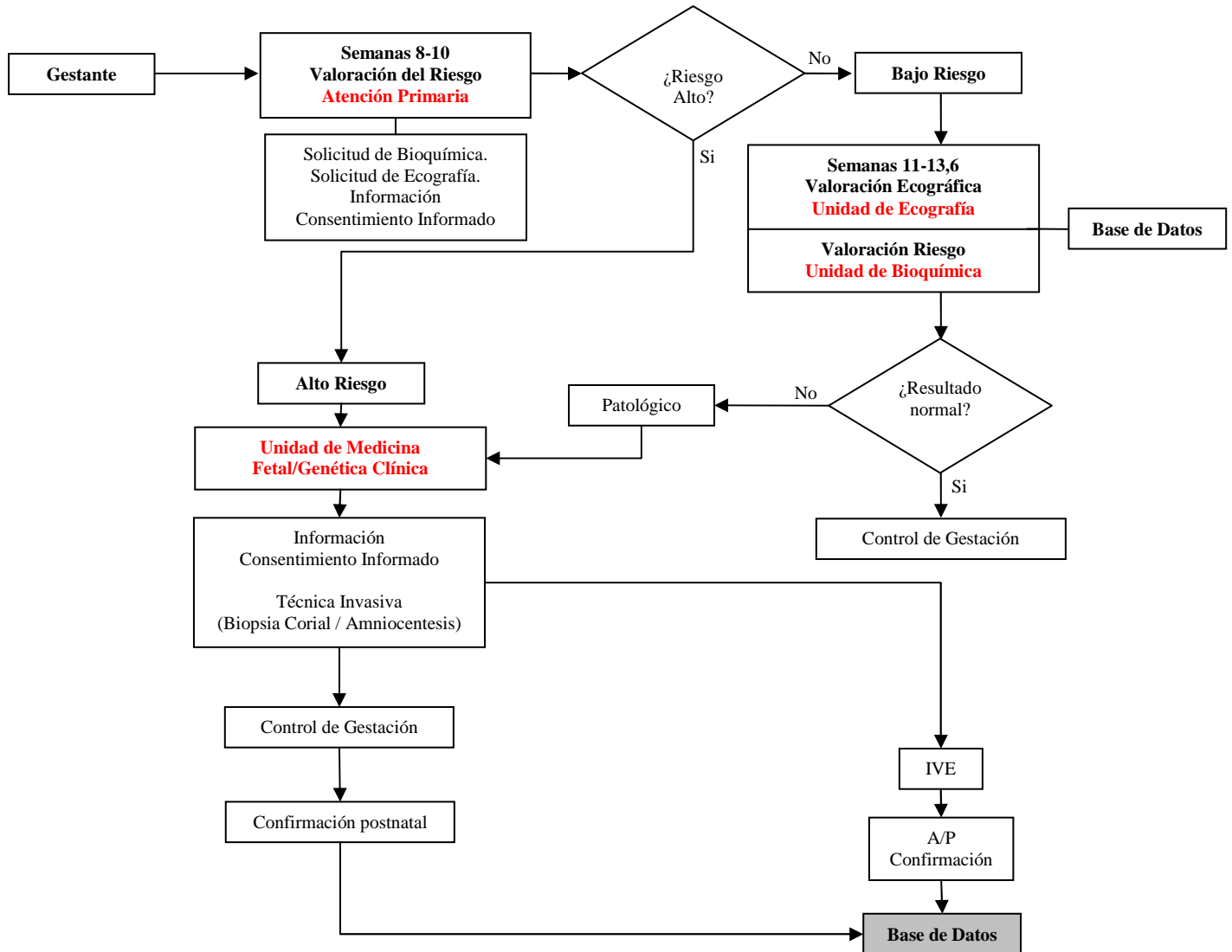
D. PROGRAMA INFORMÁTICO

Los datos recogidos y los resultados del Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC) deberán estar integrados en una historia digital específica que deberá recoger los datos del recién nacido.

Una parte fundamental de todo programa de cribado es el análisis de los datos de forma continua. El programa informático debería recoger el análisis estadístico de aquellos parámetros necesarios para valorar la eficacia del Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC). La implementación del CC1T dentro del PACAC requiere el diseño e implementación de un programa que integrará todos los centros adheridos. El programa debe integrar los datos ecográficos y bioquímicos, realizar el cálculo de riesgo, y generará automáticamente los informes.

Los informes ginecológicos, bioquímicos y genéticos serán estándares para todo el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

ANEXO 1. ARQUITECTURA DE CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS: CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE



ANEXO 2. ECOGRAFÍA DEL PRIMER TRIMESTRE NORMALIZADA

- Edad gestacional
- Vitalidad fetal
- N° de fetos
- Corionicidad y Amnionicidad
- Biometría fetal: CRL
- Marcadores Ecográficos: Translucencia nual.
- Malformaciones groseras.

Valoración de Marcadores Ecográficos de Cromosomopatías en el I Trimestre (Translucencia Nucal):

La utilidad de la medida de la Translucencia Nucal (TN) para el cribado del SD está en relación con la experiencia del ecografista y el seguimiento que se realiza a la estandarización de la técnica de medición descrita por la Fetal Medicine Foundation de Londres y que comprende los siguientes aspectos:

- La medición debe realizarse cuando la longitud craneocaudal (LCC) del feto se sitúe entre 45 y 84 mm. (aproximadamente entre las 11 y 13 semanas y 6 días).
- Se debe usar un ecógrafo de alta resolución (5 MHz), capaz de medir en décimas de milímetros y que disponga de opción video-loop. En más del 95% de los casos se puede realizar la medición por vía abdominal, y en los casos que no sea posible se puede realizar por vía transvaginal.
- Se debe realizar sobre una visión sagital del embrión, como la usada para medir la LCC. El feto debe estar en posición horizontal sobre la pantalla, debe verse claramente el perfil fetal, y debe estar en una posición natural, con la cabeza en línea con la columna vertebral, no flexionado ni en hiperextensión.
- La imagen embrionaria debe estar ampliada, de modo que idealmente solo debe incluir la cabeza fetal y la parte superior del tórax. La ampliación debe ser tan grande como sea posible y siempre tiene que ser tal que cada pequeño movimiento de los calipers produzca sólo un 0,1 mm de cambio en las medidas, y ocupar, al menos, 3/4 partes de la pantalla del monitor. Al magnificar la imagen (antes o después de congelarla) es importante bajar la ganancia, dado que ello evita el error de situar el caliper sobre la parte borrosa de la línea, lo que causaría subestimación de la medida. No debe usarse imagen armónica para medir la TN dado que esta ensancha la línea y provoca subestimación de la medida.
- Los calipers deben situarse sobre el límite interno del plano cutáneo y sobre el límite externo del plano subcutáneo. Debe medirse la parte más ancha de la translucencia.
- Es necesario diferenciar la membrana amniótica del tejido cutáneo cervical. En caso de duda se debe esperar a que el feto realice un movimiento espontáneo que lo separe de la membrana amniótica o se puede provocar el movimiento del feto a través del abdomen materno. Otra fuente de confusión viene determinada por la posición del cordón umbilical alrededor del cuello fetal.
- Se deben efectuar tres medidas y dar por válida la que resulte mayor. Es buena práctica imprimir al menos una imagen para la historia clínica de la gestante.

ANEXO 3A. RECOMENDACIONES DEL LABORATORIO CLÍNICO

Es el sitio donde se obtienen los resultados bioquímicos que van a permitir el cálculo del riesgo del CC1T. Incluye laboratorios, centralizados o no, que se encuentran acreditados para tal objeto, con la tecnología necesaria y que cumplan los estándares que se exijan para tal fin por el Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC).

Los estándares de los laboratorios son los siguientes:

1. Deberán ser acreditados para tal propósito por la subcomisión de laboratorios, adhiriéndose a las recomendaciones del Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC).
2. Deberá tener un plantel de Facultativos con experiencia en todos los aspectos bioquímicos del cribado, así como un responsable.
3. Deberá tener los Procedimientos Normalizados de Trabajo escritos para las fases pre-analíticas, analíticas y post-analíticas relacionadas con el Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC).
4. Deberán acreditar el tener un programa de control de calidad interno.
5. Deberán participar en un programa de control de calidad externo acreditado.
6. Deberán participar en las auditorías pertinentes que eventualmente se implemente por el Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC).
7. El laboratorio debe tener una carga de trabajo mínima de 5.000 determinaciones al año para poder tener sus propios valores de referencia en relación a las medianas que se deben establecer para los resultados bioquímicos. En caso de no alcanzar los 5.000 determinaciones/año, el laboratorio deberá pertenecer a una mini-red (de al menos 2 laboratorios), que sumen más de 5.000 determinaciones/año y que realicen de forma idéntica (a nivel tecnológico y de controles de calidad internos e internos) las determinaciones bioquímicas incluidas en el Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC).
8. El software utilizado para el cálculo del riesgo de anomalías fetales será el recomendado por el grupo de trabajo del Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC), y estará adaptado a las condiciones de trabajo específicas de cada laboratorio.

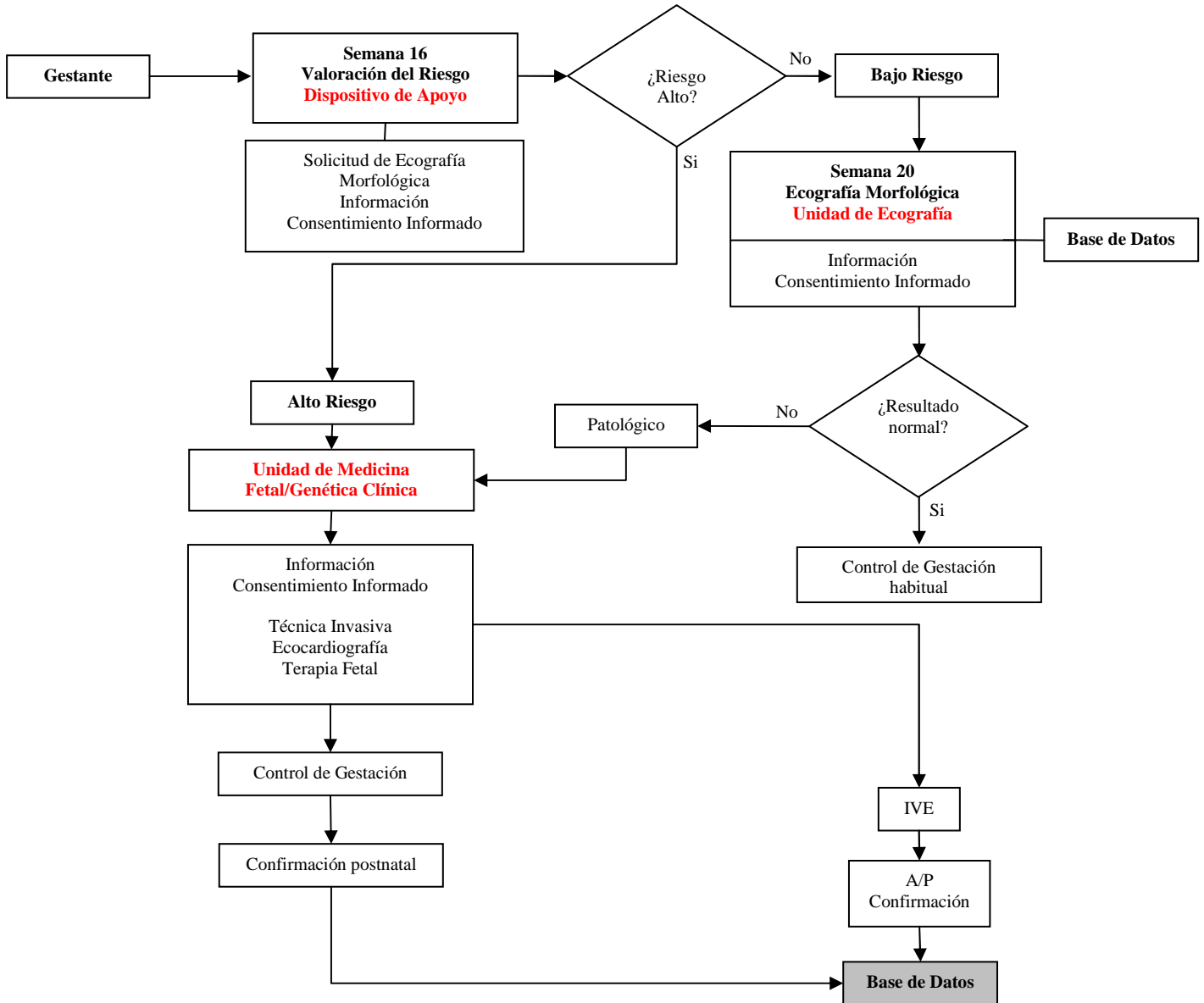
ANEXO 3B. RECOMENDACIONES DEL LABORATORIO GENÉTICO

Es el sitio donde se realizan los análisis citogenéticos/genéticos que van a permitir un diagnóstico de la constitución cromosómica/genética del feto. Incluye laboratorios, centralizados o no, que se encuentran acreditados para tal objeto, con la tecnología necesaria y que cumplan los estándares que se exijan para tal fin por el Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC).

Los estándares de los laboratorios son los siguientes:

1. Deberán ser acreditados para tal propósito por la subcomisión de laboratorios, adhiriéndose a las recomendaciones del Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC).
2. Deberá tener un plantel de Facultativos con experiencia en todos los aspectos citogenéticos/genéticos, así como un responsable.
3. Deberá tener los Procedimientos Normalizados de Trabajo escritos para las fases pre-analíticas, analíticas y post-analíticas relacionadas con el Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC).
4. Deberán acreditar el tener un programa de control de calidad interno.
5. Deberán participar en un programa de control de calidad externo acreditado.
6. Deberán participar en las auditorías pertinentes que eventualmente se implemente por el Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC).
7. El laboratorio debe tener una carga de trabajo mínima de 150 amniocentesis o 90 vellosidades coriales al año. No podrá acreditarse como laboratorio de referencia de análisis citogenética/genético cuando en dos años consecutivos no lleguen al mínimo exigido.
8. Los datos del laboratorio, así como resultados e informes, estarán integrados en el programa informático único recomendado para el Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC).

ANEXO 4. ARQUITECTURA DE CRIBADO DE MALFORMACIONES ESTRUCTURALES



ANEXO 5. CRIBADO DE MALFORMACIONES ESTRUCTURALES: DOCUMENTO DE ACOGIDA.

PROGRAMA ANDALUZ PARA EL CRIBADO DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS (PACAC)

Proceso Asistencial Integrado de Embarazo, Parto y Puerperio

Documento de acogida

En este documento encontrará información sobre malformaciones estructurales en el feto y las pruebas disponibles para detectarlas.

La realización de este tipo de pruebas es absolutamente voluntaria y la información aquí contenida le ayudará a decidir si desea hacerse estas pruebas o no.

INDICE

1. Objetivo del programa

2. ¿Qué son las anomalías congénitas estructurales?

- 2.1. ¿Con qué frecuencia se producen las malformaciones estructurales?
- 2.2. ¿Qué consecuencias tienen estas malformaciones para la calidad de vida del bebé?

3. Prueba para la detección de malformaciones

- 3.1. ¿Debo hacerme la prueba?
- 3.2. ¿Por qué en la semana 20ª?
- 3.2. ¿Qué detecta la ecografía y qué fiabilidad tiene?
- 3.3. ¿Cómo me enteraré de los resultados de mi ecografía morfológica?
- 3.4. ¿Cuáles son los posibles resultados de la prueba?

El Sistema Sanitario Público de Andalucía, en línea con los últimos avances de la ciencia y la tecnología y con el objetivo de una mejora continua en la atención del embarazo en Andalucía, ofrece a todas las mujeres embarazadas la realización de una ecografía de alta resolución alrededor de la semana 20ª de gestación con el objetivo de ayudar a detectar aquellos casos en los que exista algún tipo de malformación en el feto. La detección precoz de este tipo de anomalías puede mejorar las perspectivas de calidad de vida para los bebés afectados.

La decisión de hacerse estas pruebas es importante y debe tomarla tras contar con toda la información. Los profesionales sanitarios que atienden su embarazo le hablarán de las pruebas para malformaciones estructurales y responderán a las preguntas que tuviese que hacerles. No dude en acudir a ellos si tuviese algún tipo de duda.

1. Objetivo de la prueba

El objetivo de esta ecografía es detectar malformaciones en el feto. La prueba se ofrece a **todas las mujeres embarazadas** que se encuentren alrededor de la semana 20ª de gestación.

Las malformaciones que se buscan específicamente son:

- No compatibles con la vida
- Asociadas a un alto grado de discapacidad
- Malformaciones que pueden ser tratadas antes del nacimiento
- Que requerirán que el parto tenga lugar en un centro con recursos especiales.
- Que requerirán tratamiento tras el nacimiento

La detección precoz de anomalías congénitas mejora las perspectivas para los bebés afectados, siendo incluso posible en algunos casos su tratamiento antes del nacimiento

Los últimos avances en medicina y cirugía fetal han conseguido que a través de la detección precoz de malformaciones se mejoren las perspectivas para los bebés afectados, siendo incluso posible en algunos casos su tratamiento antes del nacimiento.

2. ¿Qué son las malformaciones estructurales?

Las malformaciones o anomalías estructurales fetales ocurren cuando en el feto alguna parte del cuerpo (interna o externa) está ausente o no se ha formado correctamente. Existen malformaciones estructurales menores, que apenas afectan a la calidad de vida del recién nacido, mientras que otras sí pueden afectarla y tener mayores consecuencias para su calidad y esperanza de vida. Algunas de estas malformaciones, detectadas a tiempo, pueden ser tratadas, mejorando notablemente el pronóstico de la enfermedad.

2.1. ¿Con qué frecuencia se producen las malformaciones estructurales?

Las malformaciones estructurales mayores se producen en aproximadamente el 2 % de los recién nacidos.

Las malformaciones estructurales no ocurren con igual probabilidad en todas las mujeres. Existen mujeres con un mayor riesgo de sufrir un embarazo en el que se de una malformación. Esto se suele deber a factores de riesgo genético o ambiental. Así, aquellos grupos de mujeres expuestas a ciertos agentes químicos o físicos, que se encuentren consumiendo ciertos medicamentos, que sufran determinadas infecciones durante la gestación o con hábitos de riesgo como pueden ser el tabaco, alcohol o estupefacientes, suelen sufrir un mayor índice de nacimientos con algún tipo de malformación.

2.2. ¿Qué consecuencias tienen estas malformaciones para la calidad de vida del bebé?

Las posibles consecuencias de una malformación estructural son muy variables, dependiendo del órgano afectado, la presencia de más de una malformación o si es una malformación menor o mayor.

Algunas malformaciones de tipo menor no tienen ninguna consecuencia de tipo médico o estético, pasando totalmente inadvertidas incluso durante la vida adulta. Otras se manifiestan en algún momento posterior del desarrollo, y otras tienen importantes efectos para la vida de su hijo/a.

3. Prueba para la detección de malformaciones

Actualmente es posible realizar, alrededor de la semana 20ª de gestación, un estudio ecográfico que no conlleva riesgo, cuyo resultado nos orientará a saber si existen malformaciones durante el desarrollo del feto.

La detección se realiza por ecografía y no conlleva riesgo

Se trata de una ecografía de alta resolución, generalmente practicada por vía abdominal (aunque puede complementarse por vía vaginal) que permite la visualización del feto y su entorno (placenta, líquido amniótico, etc.).

Durante el transcurso de la prueba el médico hará mediciones de distintos parámetros del tamaño fetal, y hará un estudio detallado de una serie de órganos del cuerpo del feto, desde la cabeza a los pies.

Las imágenes tridimensionales y con color que pueden verse en la televisión y en algunas revistas no pueden realizarse con la mayoría de los equipos de ecografía, y no se utilizan en el programa para la detección de malformaciones fetales.

3.1. ¿Debo hacerme la prueba?

Esta es una decisión que tras ser informada **solo usted puede tomar**. Algunas mujeres quieren saber si su hijo sufre algún problema para poder someterse al tratamiento adecuado si este fuese posible, para prepararse ante una situación inesperada o para tomar la decisión de interrumpir el embarazo. Otras mujeres prefieren no saber los posibles problemas que pudiese tener su hijo.

Someterse a la prueba es una decisión voluntaria y personal que solo usted puede tomar

En todo caso lea detenidamente este documento antes de tomar la decisión. Se le solicitará que firme un consentimiento para realizarla. Asegúrese de tener toda la información antes de firmar y no dude en preguntar lo que desee.

3.2. ¿Por qué en la 20ª semana de gestación?

Es en este momento de la gestación, después de la 18ª semana, cuando el feto está suficientemente formado y desarrollado para poder estudiar sus principales órganos con buena calidad de imagen ecográfica. Por otra parte debemos ofrecer un diagnóstico lo más completo posible, incluyendo pruebas genéticas si fueran necesarias, antes de la semana 22ª, límite legal en España en caso de malformación grave del feto para que aquellas parejas que lo desean puedan interrumpir la gestación.

3.3. ¿Qué detecta la ecografía y qué fiabilidad tiene?

La ecografía de alta resolución de la semana 20ª es lo que se denomina una **prueba de cribado**, cuyo objetivo es detectar la posibilidad de anomalías morfológicas. La sensibilidad de la prueba depende de varios factores, como la posición fetal, características de la madre que puede dificultar la exploración (obesidad), cantidad de líquido amniótico, tipo de malformación a estudiar, etc., y oscila entre un 20% y un 85 %. Esto quiere decir que esa es la capacidad de la prueba para detectar anomalías de forma global.

También hay que tener en cuenta que hay malformaciones que no tienen diagnóstico prenatal, otras que se desarrollan de forma más tardía y otras que simplemente pudieran no detectarse, lo cual constituye la principal limitación de la prueba.

No todas las malformaciones se ven en la ecografía de la semana 20ª

La ecografía nos puede informar de la existencia de posibles anomalías morfológicas físicas, pero no de defectos congénitos de otra naturaleza (bioquímicos, metabólicos, etc.). Tampoco permite detectarse problemas neurológicos como la parálisis cerebral o el retraso mental.

También puede detectar algunos rasgos denominados “marcadores de anomalías cromosómicas” que habitualmente por sí no tienen importancia, pero que pueden hacer modificar el riesgo de anomalía cromosómica informado anteriormente.

3.4. ¿Cómo me enteraré de los resultados de mi ecografía morfológica?

En la misma cita en la que se le haga la ecografía morfológica de cribado, el ginecólogo estudiará el riesgo de malformación y le informará de los resultados.

3.5. ¿Cuáles son los posibles resultados de la prueba?

Si la prueba de cribado es negativa, el feto está aparentemente normal y parece desarrollarse con normalidad. La probabilidad de que el niño sufra alguna anomalía morfológica es muy baja. En este caso, continuará con su control de gestación habitual y no se le propondrán más pruebas que las rutinarias establecidas en el Proceso de Embarazo.

La ecografía es habitualmente una experiencia muy agradable

Es importante comprender que sufrir un riesgo bajo implica que la probabilidad de que haya alguna anomalía de tipo morfológico en el niño es pequeña, pero en absoluto significa que no exista ningún riesgo, sólo que es poco probable.

Se considera que la prueba es positiva si el ecografista detecta alguna alteración o simplemente tiene alguna duda. En este caso, se le remitirá a una Unidad de Medicina Fetal, para una segunda opinión o estudio más profundo. El diagnóstico definitivo requiere a veces realizar pruebas invasivas (amniocentesis, cordocentesis) o el concurso de otros especialistas (genetistas, cardiólogos, etc.). En estas mismas unidades le asesorarán sobre las diferentes opciones de que dispone si se confirma, incluyendo las posibilidades de tratamiento fetal, tratamiento postnatal o interrupción del embarazo.

Las pruebas de cribado no siempre proporcionan una respuesta definitiva

En otros casos se concluye que podría existir un problema pero no puede determinarse con seguridad. A veces tampoco puede informarse con exactitud de las repercusiones que un determinado defecto puede tener sobre la calidad de vida del bebé.

Un positivo en la prueba de cribado no siempre quiere decir que el niño sufra algún problema, sino que por alguna circunstancia el valor de la prueba se ha desviado hacia el rango positivo. Si la sospecha no se confirma es lo que se conoce como *Falso Positivo*. En ese caso el embarazo continuará el control habitual.

En ocasiones un positivo en la prueba de cribado no quiere decir que el niño sufra algún problema. Si no se confirma se conoce como Falso Positivo

ANEXO 6. CRIBADO DE MALFORMACIONES ESTRUCTURALES. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ECOGRAFÍA DE 20 SEMANAS



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Programa Andaluz para el Cribado de Anomalías
Congénitas (PACAC)

HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA NORMALIZADA EN LA SEMANA 20

DOÑA
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

CON DNI nº

DON.....
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)

CON DNI nº

EN CALIDAD DE
(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

DE.....
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

INFORMACIÓN GENERAL:

La ecografía morfológica es una exploración de naturaleza no invasiva que no perjudica el desarrollo y evolución de la gestación, que permite la visualización del feto y su entorno (placenta, líquido amniótico, etc.) y cuya finalidad es valorar la morfología fetal.

La sensibilidad o capacidad diagnóstica promedio de la ecografía morfológica es del 56%, con una importante variabilidad (entre 18% y 85%). Esta variabilidad diagnóstica depende de la época de la gestación (más fiable alrededor de las 20 semanas), del tipo de anomalías (algunas tienen poca o nula expresividad ecográfica), así como de las condiciones de la gestante (la obesidad, oligoamnios, etc.) y de la posición fetal, que puedan dificultar la exploración.

Existen otras dificultades al diagnóstico de las anomalías congénitas:

Algunas anomalías se originan y/o manifiestan en una etapa avanzada de la gestación, por lo que su detección será forzosamente tardía (infecciones fetales, algunas anomalías digestivas, obstrucciones urinarias o intestinales, displasias esqueléticas, etc.).

Existen otras anomalías congénitas (la mayoría de las enfermedades hereditarias, las anomalías cromosómicas y una parte importante de los casos de retraso mental) que no pueden ser detectadas por ecografía.

DECLARO:

Que el **DOCTOR/A**
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL FACULTATIVO QUE PROPORCIONA LA INFORMACION) me ha informado de la conveniencia de efectuar el cribado ecográfico morfológico o ecografía de la semana 20.

Que he comprendido:

Que las limitaciones inherentes a la técnica de exploración ecográfica no permiten que todos los problemas fetales puedan verse en la ecografía de cribado de la semana 20. También he entendido que no en todos los casos es posible ver los problemas fetales que teóricamente puedan ser detectados en la ecografía de cribado de la semana 20.

Que la ecografía, aunque orienta sobre la condición fetal, no tiene por sí sola un valor absoluto para asegurar el bienestar fetal.

Por tanto, entiendo que un resultado normal de mi exploración ecográfica no permite garantizar que mi hijo/a nacerá sin anomalías (morfológicas o de otro tipo, como retraso mental).

Las explicaciones se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo ha atendido las observaciones y preguntas que he realizado, y me ha aclarado las dudas que le he planteado.

También sé que en cualquier momento, y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance del examen ecográfico de cribado de la semana 20.

Y en tales condiciones, se presta el consentimiento para la realización de la exploración ecográfica normalizada en la semana 20.

CONSENTIMIENTO INFORMADOYo, **Dª/D.**.....

como (marcar lo que proceda): ☐ PACIENTE / ☐ REPRESENTANTE LEGAL, una vez he sido debidamente informada/o por el facultativo de todos los aspectos mencionados en el presente documento, otorgo de forma libre, voluntaria y consciente, y en pleno uso de las capacidades que me facultan para ello, mi CONSENTIMIENTO para la exploración ecográfica propuesta, conociendo que en cualquier momento puedo revocar libremente este consentimiento. Autorizo al facultativo a realizar, en determinadas circunstancias imprevistas durante la exploración, las variaciones técnicas que considere convenientes para mi/su beneficio según la ciencia médica.

Otorgo mi consentimiento,	<i>Firma del médico responsable</i>
Firma de la paciente/ Representante legal	Nº colegiado
Fecha	Fecha

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADOYo, **Dª/D.**.....

como (marcar lo que proceda): ☐ PACIENTE/ ☐ REPRESENTANTE LEGAL, revoco libremente el consentimiento informado firmado en el presente documento.

Manifiesto mi revocación,	<i>Firma del médico responsable</i>
<i>Firma de la paciente/ Representante legal</i>	Nº colegiado
Fecha	Fecha


RENUNCIA A SER INFORMADA Y AUTORIZACIÓN DE EXPLORACIÓNYo, **Dª/D.**.....

como (marcar lo que proceda): ☐ PACIENTE/ ☐ REPRESENTANTE LEGAL, manifiesto mi voluntad de no ser informada/o y autorizo la realización de la exploración.

Manifiesto mi renuncia a ser informada/o y autorizo la exploración,	<i>Firma del médico responsable</i>
Firma de la paciente/ Representante legal	Nº colegiado
Fecha	Fecha

Esta renuncia está limitada por el interés de la salud del propio paciente, de terceros, de la colectividad y por las exigencias terapéuticas del caso.

ANEXO 7. ECOGRAFÍA DE LA SEMANA 20 NORMALIZADA

	Servicio Andaluz de Salud CONSEJERÍA DE SALUD	Programa Andaluz para el Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC)
EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA NORMALIZADA EN LA SEMANA 20		
INTRODUCCIÓN		
<p>Exploración ecográfica cuya finalidad, además de comprobar la viabilidad fetal, biometrías fetales y observación de los anejos fetales, es valorar la morfológica del feto para realizar un cribado de malformaciones estructurales con expresión en la vida fetal.</p>		
DATOS DE FILIACIÓN Y GESTACIONALES QUE SE DEBEN INCLUIR:		
<p>Nombre y apellidos de la gestante, número de historia o NUHSA, edad, paridad y semanas de amenorrea calculada por fecha de última regla o por ecografía.</p>		
DATOS TÉCNICOS NECESARIOS INCLUIR:		
<p>Si el examen ecográfico se realiza en tiempo real y las características técnicas del modelo ecográfico utilizado. Igualmente se deben incluir las condiciones en las que se realiza la ecografía (buena o mala visualización y motivo de la misma).</p>		
DATOS SOBRE LA VIABILIDAD, NÚMERO, BIOMETRÍAS, SITUACIÓN, PRESENTACIÓN FETAL Y DE LOS ANEJOS FETALES:		
<p>En la valoración ecográfica se debe incluir el número de fetos, en caso de existir más de uno la corionicidad, la vitalidad fetal y la frecuencia cardíaca fetal. Se debe valorar la situación y presentación fetal y la existencia de movimientos fetales. En la valoración de la placenta es necesario identificar la zona de implantación y si está normoinsertada. En el cordón debe valorarse el número de vasos y se debe objetivar si el líquido amniótico está en cantidad normal. La ecobiometría fetal, que se realiza mediante técnica computerizada electrónicamente, debe incluir, expresado en milímetros: diámetro biparietal, perímetro cefálico, perímetro abdominal y longitud del fémur. Debe incluirse la relación entre biometrías fetales y edad gestacional.</p>		
VALORACIÓN DE LA MORFOLOGÍA FETAL:		
<p>Cabeza-S.N.C: valorar las estructuras óseas simétricas, continuas y con ecorrefringencia normal. Estructuras encefálicas simétricas y normales (ventrículos, plexos coroideos, tálamos, pedúnculos, fosa posterior, cerebelo y cavum del septum pellucidum).</p>		
<p>Cara: además de las estructuras óseas, se debe observar las órbitas, la nariz y los labios fetales normales.</p>		
<p>Corazón-Grandes vasos: se debe observar una posición y orientación adecuada (levocardia-situs solitus) en el corte de cuatro cámaras, con las aurículas y ventrículos de configuración normal y correctamente relacionados entre sí. La situación de la válvula mitral y tricúspide debe ser correcta y observarse el foramen oval permeable. Se debe valorar la salida de grandes vasos. Finalmente se debe valorar la frecuencia y el ritmo cardíaco.</p>		
<p>Tórax-Pulmones: valorar que los parénquimas pulmonares sean homogéneos y la configuración torácica</p>		

normal.

Abdomen-Pared Anterior: valorar las cúpulas diafragmáticas y pared anterior del abdomen sin anomalías, que la cámara gástrica está correctamente situada y con apariencia normal. El hígado y las asas intestinales deben ser igualmente normales.

La morfología de los riñones y la vejiga se deben observar normales y no se deben observar dilatadas las pelvis renales. Se deben identificar los genitales, sin presentar alteración obvia.

Columna Vertebral: se debe seguir en toda su longitud y se debe comprobar que no se observe defecto aparente.

Extremidades: se deben observar las cuatro extremidades con sus huesos largos de forma y ecorrefringencia normales. En las extremidades superiores se deben observar ambas manos normales y en las inferiores, ambos pies bien orientados en relación con el resto de la extremidad.

PATOLOGÍA GENITAL MATERNA ASOCIADA:

Valorar si existe alguna patología genital materna asociada.

DIAGNÓSTICO FINAL:

Valorar si los hallazgos ecográficos observados son acorde con la edad gestacional y si se observa en estos momentos alguna anomalía morfológica fetal mayor.

ANEXO 8. MODELO DE INFORME DEL CRIBADO DE MALFORMACIONES ESTRUCTURALES

Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

**Programa Andaluz para el Cribado de
Anomalías Congénitas (PACAC)**

INFORME DE LA EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA NORMALIZADA EN LA SEMANA 20

Fecha:			
Nombre y Apellidos:		Edad:	
Semanas de Gestación:	por FUR		por Eco.
Características de la Exploración:	Se sigue la exploración recomendada por el SAS para la ecografía morfológica fetal.		
Datos técnicos:			

Condiciones Técnicas:	Buena / Mala calidad de imagen.
-----------------------	---------------------------------

Resultado de la Exploración:

- En el examen efectuado se aprecia un feto con actividad cardiaca: + / -
en situación: _____
con presentación: _____
- La placenta se halla normoimplantada e insertada en la cara:
El cordón umbilical consta de tres vasos.
El líquido amniótico está presente en cantidad normal.
- La ecobiometría fetal, realizada mediante técnica computarizada electrónicamente, revela los siguientes datos:
Diámetro Biparietal: _____ mm
Perímetro cefálico: _____ mm
Perímetro abdominal: _____ mm
Longitud de fémur: _____ mm
Estas medidas corresponden a: _____ semanas de gestación

MORFOLOGIA FETAL

SNC	N	NC	EXTREMIDADES	N	NC
Cráneo	O	O	Huesos Largos	O	O
V.Laterales	O	O	Manos y Pies	O	O
Tálamos	O	O			
P.Coroideos	O	O	CARA	N	NC
F.Posterior	O	O	Órbita	O	O
Cerebelo-Vermix	O	O	Nariz	O	O
Columna Vertebral	O	O	Labios	O	O
Dorso Fetal	O	O			
			ABDOMEN	N	NC
CARDIO PULMONAR	N	NC	Pared Abdominal	O	O
Cuatro cámaras	O	O	Estómago	O	O
Salida de Aorta / Pulmonar	O	O	Asas Intestinales	O	O
Válvulas AV	O	O	Hígado	O	O
Diafragma	O	O	Riñones	O	O
Pulmones	O	O	Vejiga	O	O

N EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA APARENTEMENTE NORMAL PARA LA EDAD GESTACIONAL
NC EXPLORACIÓN NO CONCLUYENTE, NECESITA DERIVACIÓN

OBSERVACIONES
Ejemplo: “Exploración no concluyente por condiciones del examen ecográfico: obesidad materna, posición fetal, etc.”
Patología genital materna asociada
No se observa
Diagnóstico:
Ejemplo: “Ecografía con hallazgos ecográficos acorde con la edad gestacional. En este momento no se observan anomalías morfológicas fetales mayores, si bien no pueden descartarse las que no tienen expresión ecográfica o se presentan de forma tardía”.
Fdo. Dr

BIBLIOGRAFÍA.

ACOG Issues Position on First-Trimester Screening Methods. www.acog.org.

AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS. Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories. 2006 Edition.

Benn P, Wright D, Cuckle H. Practical strategies in contingent sequential screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2005;25:645-652.

Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 23 años (período 1980-2002). *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología*, serie V, nº 2,2003; p. 60-100.

Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML. Anomalías congénitas en España: vigilancia epidemiológica en el último cuarto de siglo (1980-2004). *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología*, serie V(4), 2005:62-85.

European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). Disponible en: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk>

Guía Nice. www.nice.org.uk. *Antenatal care: routine care for healthy pregnant woman*. Clinical guideline, March 2008.

Grandjean H, Larroque D, Levi S. Eurofetus team: The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:446-54.

LeFevre ML, Bain RP, Ewigman BG, Frigoletto FD, Crane JP, McNellis D. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on maternal management and outcome. RADIUS (Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Sep;169(3):483-9

Levi S. Ultrasound in prenatal diagnosis: polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformations. *Prenat Diagn* 2002;22:285-295.

Malone FD, Wald Nj, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester and second-trimester evaluation of risk (Faster) Trial: Principal results of the nichd multicenter Down's syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:S56.

National Down's Syndrome Screening Programme for England. 3rd Annual Programme Report 2005-2006. www.screening.nhs.uk/home.htm.

Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25: 221-226.

PAI Embarazo, parto y puerperio. Consejería de Salud. 2ª ed 2005.

Plan de Genética de Andalucía. Consejería de Salud. 1ª ed 2007.

Professional Guidelines for Clinical Cytogenetics and Clinical Molecular Genetics. QF-PCR for the Diagnosis of Aneuploidy Best Practice Guidelines (2007) v2.01 The Association for Clinical Cytogenetics, UK.

Professional Guidelines for Clinical Cytogenetics General Best Practice Guidelines (2007) v1.01 March 2007

The Association for Clinical Cytogenetics, UK.

Professional Guidelines for Clinical Cytogenetics Prenatal Diagnosis Best Practice Guidelines: Chorionic Villi (CVS) (2007) v1.01 March 2007

The Association for Clinical Cytogenetics, UK.

Ramos-Corpas D, Santiago JC, Gallo M, Salamanca A. Cribado del síndrome de Down en Andalucía: se precisa una estrategia más eficaz. Prog Obstet Ginecol 2004;47:446-51.

Troyano J, Usandizaga M, Eскурrida M, Valero J, Montalvo J, Martínez-Cortés L, Pérez-Medina T, Mercé L. Organización de la ecografía obstétrico-ginecológica. Recomendaciones para la organización de un servicio de obstetricia y ginecología. Documento SEGO 2005:31-40.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technology Assessment 2003;7:1-77.

PROGRAMA ANDALUZ PARA EL CRIBADO
DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS

PACAC

PLAN DE GENÉTICA DE ANDALUCÍA - SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA

TGT Cys (C)	TAA Ter (end)	CTT Leu (L)
CTT Leu (L)	TGT Cys (C)	TAA Ter (end)
TAA Ter (end)	CTT Leu (L)	TGT Cys (C)
TGT Cys (C)	TAA Ter (end)	TAA Ter (end)
TAA Ter (end)	TGT Cys (C)	TGT Cys (C)
TGT Cys (C)	CTT Leu (L)	CTT Leu (L)
CTT Leu (L)	TAA Ter (end)	TAA Ter (end)
TAA Ter (end)	TGT Cys (C)	TGT Cys (C)
TGT Cys (C)	CTT Leu (L)	CTT Leu (L)
CTT Leu (L)		TAA Ter (end)
TAA Ter (end)	TGT Cys (C)	TGT Cys (C)
TGT Cys (C)	TAA Ter (end)	CTT Leu (L)
CTT Leu (L)	TGT Cys (C)	TAA Ter (end)
TAA Ter (end)	TAA Ter (end)	TGT Cys (C)
TGT Cys (C)	TGT Cys (C)	TAA Ter (end)
CTT Leu (L)	CTT Leu (L)	TGT Cys (C)
TAA Ter (end)	TAA Ter (end)	TAA Ter (end)
TGT Cys (C)	TGT Cys (C)	TGT Cys (C)
CTT Leu (L)	CTT Leu (L)	CTT Leu (L)
TAA Ter (end)	TAA Ter (end)	TAA Ter (end)
TGT Cys (C)	TGT Cys (C)	TGT Cys (C)
TAA Ter (end)	CTT Leu (L)	CTT Leu (L)
TGT Cys (C)	TAA Ter (end)	TAA Ter (end)
TAA Ter (end)	TGT Cys (C)	TGT Cys (C)
TGT Cys (C)	CTT Leu (L)	TAA Ter (end)
CTT Leu (L)		TGT Cys (C)
TAA Ter (end)	TGT Cys (C)	CTT Leu (L)
TGT Cys (C)	TAA Ter (end)	TAA Ter (end)
CTT Leu (L)	TGT Cys (C)	TGT Cys (C)
TAA Ter (end)	CTT Leu (L)	TAA Ter (end)
TGT Cys (C)	TAA Ter (end)	TGT Cys (C)
TAA Ter (end)	TGT Cys (C)	TAA Ter (end)
TGT Cys (C)	CTT Leu (L)	TGT Cys (C)

