

ACTUALIZACIÓN 2011

Programa de Detección de Anomalías Cromosómicas Fetales del Principado de Asturias

PARTE II

PROCESOS ASISTENCIALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE
CONFIRMACIÓN DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS FETALES:

Pruebas invasivas diagnósticas (PID)
Diagnóstico citogenético

MODIFICACIONES A LA ACTUALIZACIÓN 2009

ACTUALIZACIÓN 2011

Programa de Detección de Anomalías Cromosómicas Fetales del Principado de Asturias

PARTE II

**PROCESOS ASISTENCIALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN
DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS FETALES:**

Pruebas invasivas diagnósticas (PID)

Diagnóstico citogenético.

MODIFICACIONES A LA ACTUALIZACIÓN 2009



GRUPO DE REDACCIÓN

Francisco Moreno Calvo, *Servicio de Ginecología y Obstetricia, Responsable de la Unidad de Diagnóstico Prenatal del HUCA, Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA).*

Inés Hernando Acero, *Unidad Funcional de Genética, Responsable del Laboratorio de Citogenética del HUCA, Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA).*

M^a Carmen García González, *Servicio de Salud Poblacional, Dirección General de Salud Pública y Participación, Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias.*

GRUPO DE TRABAJO

Francisco Álvarez Menéndez, *Director del Área de Gestión Clínica del Laboratorio de Medicina del HUCA, SESPA. Coordinador de la Unidad de Cribado de Anomalías Cromosómicas Fetales Multicéntrica.*

Javier Arenas Ramírez, *Jefe de Sección del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Cabueñes, SESPA. Coordinador de la Unidad de Cribado de Anomalías Cromosómicas Fetales del Área V.*

Inés Hernando Acero, *Unidad Funcional de Genética. Responsable del Laboratorio de Citogenética del HUCA, SESPA.*

Belén Prieto García, *Servicio de Bioquímica Clínica del HUCA, SESPA. Responsable del Área de Cribado de Anomalías Cromosómicas Fetales Multicéntrica.*

Francisco Moreno Calvo, *Servicio de Ginecología y Obstetricia, Responsable de la Unidad de Diagnóstico Prenatal del HUCA, SESPA.*

Carmen Natal Ramos, *Unidad de Análisis y Programas, Subdirección de Gestión Clínica y Calidad, SESPA.*

M^a Carmen Royo Celada, *Servicio de Salud Poblacional, Dirección General de Salud Pública y Participación.*

M^a Carmen García González, *Servicio de Salud Poblacional, Dirección General de Salud Pública y Participación.*

GRUPO DE REVISIÓN

SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS (SESPA)

Marta M^a Castillo Núñez, *Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Jarrio.*

José Argüelles Fernández y Beatriz Pardal Sánchez, *Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Carmen y Severo Ochoa.*

Concesa Rodríguez Mon, *Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital San Agustín.*

Ana Isabel Escudero Gomis, *Servicio de Ginecología y Obstetricia del HUCA.*

Ángel Sánchez del Río y Carmen Díaz Díaz, *Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital V. Álvarez Buylla.*

María Dolores Sánchez Álvarez, *Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Valle del Nalón.*

Catalina Fernández Plaza, *Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital del Oriente de Asturias, Fundación Francisco Grande Covián*

DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA Y PARTICIPACIÓN. CONSEJERÍA DE SALUD Y SERVICIOS SANITARIOS.

Rafael Cofiño Fernández, *Servicio de Salud Poblacional.*

Julio Bruno Bárcena, *Área de Promoción de la Salud.*

REVISIÓN EXTERNA

Antoni Borrell Vilaseca, *Responsable de la Unidad de Diagnóstico Prenatal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clinic de Barcelona. Miembro de las Juntas de la International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD) e International Prenatal Screening Group (IPSG).*

Carmen Ramos Corrales, *Jefe asociado del Servicio de Genética (Citogenética), Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Presidenta del Comité de Control de Calidad de la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Miembro asesor del CEQA (Control de Calidad europeo para Citogenética).*

María Orera Clemente, *Responsable Unidad de Genética del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*

Marta Rodríguez de Alba Freiría, *Adjunto del Servicio de Genética (Citogenética), Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Miembro del Comité de Control de Calidad de la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Miembro asesor, adjunta a la coordinación y miembro del comité director del CEQA.*

Edita: *Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios.*

Diseño de portadas y mapa de procesos:

Diéresis Comunicación S.L.

<http://www.astursalud.es>

Contacto y sugerencias: *Servicio de Salud Poblacional, salud.poblacional@asturias.org*

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
MAPA DE PROCESOS	8
PROCESO III. DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN DE ANOMALÍA CROMOSÓMICA FETAL	9
SUBPROCESO 3.1. PRUEBAS INVASIVAS DIAGNÓSTICAS	11
SUBPROCESO 3.2. DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO	16
DOCUMENTOS	
DOC I: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA AMNIOCENTESIS	21
DOC II: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA BIOPSIA DE VELLOSIDADES CORIALES.....	23
DOC III: INFORMACIÓN A LA GESTANTE: CUIDADOS Y PRECAUCIONES TRAS UNA PRUEBA INVASIVA.....	25
DOC IV: VOLANTE DE SOLICITUD DE DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO.....	26
ANEXOS	
ANEXO I: PRUEBAS INVASIVAS DIAGNÓSTICAS	28
ANEXO II: AMNIOCENTESIS.....	31
ANEXO III: BIOPSIA DE VELLOSIDADES CORIALES	33
ANEXO IV: TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO.....	34
MODIFICACIONES A LA ACTUALIZACIÓN 2009	
CRITERIOS PARA LA ELECCIÓN DE LA PRUEBA INVASIVA.....	35
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO O RENUNCIA PARA EL TEST COMBINADO DE PRIMER TRIMESTRE.....	36
BIBLIOGRAFÍA	38
ABREVIATURAS UTILIZADAS	41

INTRODUCCIÓN

Programa de Detección de Anomalías Cromosómicas Fetales de Principado de Asturias. Implantación y desarrollo.

En el año 2006 se implantó en nuestra Comunidad el Programa de Detección de Anomalías Cromosómicas Fetales, con el objeto de ofrecer a todas las gestantes que acuden a la red pública de Servicios Sanitarios, el diagnóstico prenatal del Síndrome de Down (T21) y del Síndrome de Edwards (T18), con el menor número posible de pruebas invasivas.

El programa consta de un test de cribado, el Test Combinado de 1^{er} trimestre (TC), que permite detectar la probabilidad de que el feto esté afectado por una T21 o una T18. Cuando el TC resulte positivo (cut-off 1:250), se realiza una prueba invasiva, ya sea amniocentesis (AMC) o biopsia de vellosidades coriales (BVC), para tomar una muestra de células fetales que permita efectuar el diagnóstico citogenético de estas anomalías.

Desde el punto de vista organizativo, disponemos de dos Unidades de Cribado: La Unidad de Cribado del Área V, coordinada desde el Servicio de Ginecología del Hospital de Cabueñes, que atiende un promedio de 2.225 partos anuales, y la Unidad de Cribado Multicéntrico, coordinada desde el Laboratorio de Medicina del HUCA (Servicio de Bioquímica Clínica), que agrupa al resto de las Áreas Sanitarias de Asturias, con un promedio de 5.268 partos anuales. La estrategia de cribado es la misma en ambas Unidades. Las pruebas invasivas son realizadas por cinco del total de hospitales de la red pública, mientras que el diagnóstico citogenético está centralizado en el Laboratorio de Medicina del HUCA (Laboratorio de Genética).

En el año 2009 se elaboró un documento de actualización de este Programa, en el que se revisaron los procesos de Captación de gestantes y Cribado con TC.

En el presente documento, se describe el proceso de Diagnóstico de Confirmación que se ofrece a las gestantes en las que se detecta un riesgo de anomalía cromosómica fetal más alto de lo esperado, ya sea por un resultado positivo del TC, por tener antecedentes personales o familiares de anomalías cromosómicas o genéticas, o por hallazgos ecográficos compatibles con esta patología. Se presentan asimismo algunas modificaciones de la actualización 2009 del Programa.

En el Diagnóstico de Confirmación podemos diferenciar dos subprocesos con entidad propia: la prueba invasiva para diagnóstico (PID), que se le realiza a la gestante con el objeto de obtener una muestra de células fetales, bien sea a partir del líquido amniótico o de las vellosidades coriales, y el diagnóstico citogenético propiamente dicho efectuado en el laboratorio, mediante el cual se estudia el número y la estructura de los cromosomas fetales (cariotipo), o bien el ADN fetal (FISH ó QF-PCR).

Antes de pasar a describir estos procesos, deben hacerse algunas consideraciones previas en torno a los mismos.

Pruebas invasivas diagnósticas (PID):

En medicina fetal, se realizan pruebas invasivas por diversos motivos, no solo para la determinación de anomalías cromosómicas. Estas pruebas entrañan cierto riesgo de complicaciones para la madre y para el feto, por lo que para su realización debe garantizarse el cumplimiento de estándares de calidad adecuados.

Revisada la evidencia científica, los expertos coinciden en recomendar algunos requisitos para la realización de estas pruebas, que merece la pena resaltar:

1. Disponer de la tecnología adecuada, como mínimo un ecógrafo/s de alta resolución (≥ 5 MHz), provisto/s de la función “*video-loop*” y con calipers que permitan una exactitud de medición de 0,1 mm. (Recomendaciones de la *Fetal Medicine Foundation*).
2. Entrenamiento suficiente de los profesionales^{1,3,7,18}. La evidencia científica demuestra que es mayor la tasa de éxitos y menor la de complicaciones, cuanto mayor sea la experiencia de los operadores. El RCOG¹ y la SEGO⁷, hacen recomendaciones explícitas al respecto.
3. En los centros donde se realicen PID, debería existir un registro^{1,5,7} que recoja al menos:
 - a. Datos relativos al procedimiento: número de pinchazos, fracasos, sangrados, contaminación por sangre de la muestra.
 - b. Datos relativos a las complicaciones tras el procedimiento: pérdidas fetales (PF), muerte materna, defecto congénito en el niño, amniorrea, rotura prematura de membranas (RPM), sangrado vaginal, hemorragia materna, infección, fiebre, otras.
4. Para conocer las complicaciones tras la prueba, es necesario establecer en los Hospitales donde se realicen PID, un sistema de monitorización del desenlace de cada embarazo (parto, aborto, nacido muerto o IVE), que recoja la situación de la madre y el niño en ese momento^{1,5,7}. Actualmente no existe un sistema de registro homogéneo en los centros hospitalarios de nuestra Comunidad; el seguimiento de la PID suele realizarse a la semana de la misma, en consulta, lo que no permite estudiar la frecuencia de complicaciones más allá de esta fecha.
5. Deberían realizarse auditorías periódicas^{1,5,7} de la tasa de PF y otras complicaciones, así como los posibles factores condicionantes, revisando la competencia profesional del/los operadores, cuando se superen los estándares establecidos para las posibles complicaciones posteriores al procedimiento.

Lógicamente, la implantación de un sistema de aseguramiento de la calidad de las PID, debe ser aplicado al conjunto de las que se realicen en un centro sanitario, no solo para las derivadas de este Programa, en el marco de una estrategia global de atención a las pruebas invasivas en el embarazo, que trasciende a los contenidos de este documento. Por esta razón, los indicadores de evaluación que se presentan en el mismo, únicamente van encaminados a evaluar los daños atribuibles a este programa con independencia de que, en paralelo, se instaure un sistema integral de aseguramiento de la calidad de estas técnicas.

Otra cuestión a considerar es el tipo de PID que es recomendable efectuar tras un TC (+), dado que este último se realiza en el primer trimestre de embarazo.

No se recomienda realizar amniocentesis (AMC) antes de la semana 15 de gestación, debido a que aumentan los riesgos de malformaciones fetales^{1,2,3,7}. Por otra parte, aparte de tener en cuenta la ansiedad materna tras una espera demasiado larga para obtener el diagnóstico tras un TC (+), en el caso de tener que realizar una IVE, es evidente el beneficio de una intervención lo más temprana posible.

La biopsia de vellosidades coriales (BVC) puede realizarse a partir de la 10 SG en el caso de la vía transcervical, y de la 11 SG para la vía transabdominal, lo que supone una ventaja en gestaciones en las que el TC se ha realizado temprano. Las diferencias que se encuentran en la bibliografía^{1,2,3,5,7,13} entre las complicaciones tras una u otra técnica (2% de PF tras BVC frente al 1% de PF tras AMC realizada después de la 15 SG), no son atribuibles a la técnica utilizada en si, sino a otros factores como son, el trimestre de embarazo en que se realiza cada una de ellas, ya que el riesgo de aborto va disminuyendo a medida que avanza la gestación, la experiencia del operador, o la existencia de un riesgo individual en la madre mas alto por otros motivos. Es importante destacar que la curva de aprendizaje para realizar una BVC con el menor riesgo es significativa, y por eso los riesgos de estas técnicas solo se igualan realmente en centros con experiencia⁷.

Diagnóstico Citogenético.

Hasta el año 2010, el diagnóstico citogenético en nuestra Comunidad, venía haciéndose mediante la determinación del cariotipo y solo en un pequeño número de casos se hacían pruebas rápidas (PR) como la FISH o la QF-PCR.

El Cariotipo tiene la ventaja de que nos aporta el número y estructura de todos los cromosomas. Pero tiene la desventaja de que no disponemos del resultado hasta 2, o más frecuentemente 3 semanas después. Esta espera, aparte de la ansiedad materna que genera, tiene importancia cuando hay que realizar una IVE, que resulta menos traumática tanto en lo físico como en lo psíquico, cuanto más precozmente se realice.

Las pruebas rápidas tienen la ventaja de que nos aportan resultados en un plazo entre 2 y 4 días, para las aneuploidías de los cromosomas 21, 18, 13, X e Y. Y la desventaja respecto al Cariotipo, de que no nos permiten visualizar el número y la estructura completa de todos los cromosomas. Sin embargo, dado que nos permiten valorar las anomalías cromosómicas con significación clínica más frecuentes, entre ellas las que estamos cribando, son perfectamente admisibles para aquellas gestaciones con TC (+), no así para las gestantes con antecedentes familiares o personales de anomalía cromosómica o genética, y las gestaciones con anomalías ecográficas, en las que el cariotipo nos aportará una información más completa.

Dentro de las PR la FISH, que se viene realizando desde hace años, tiene la desventaja de que es una técnica laboriosa que no es posible automatizar, por lo tanto costosa, para aplicar a un número elevado de gestaciones.

Más recientemente se ha empezado a usar la QF-PCR. Se trata de una técnica automatizada, lo que nos permite utilizarla en un número grande de gestaciones. En diversos estudios, utilizando el cariotipo como patrón oro, esta técnica ha mostrado²⁶ una Sensibilidad >95% y una Especificidad >99%, para diagnosticar las cinco aneuploidías con significación clínica más frecuentes. Esto la convierte en la técnica de elección para el Diagnóstico de Confirmación del Cribado.

Disponemos de evidencia científica suficiente^{26,28} de la capacidad de las PR para diagnosticar con una exactitud equiparable a la del cariotipo completo, las dos aneuploidías cromosómicas objeto de este Programa; de hecho, la mayor parte de los estudios revisados se centran en la posibilidad de sustituir el diagnóstico citogenético convencional por las PR, al menos en gestantes sin antecedentes personales o familiares de anomalía cromosómica o genética y sin otras alteraciones ecográficas. Sin embargo, dado que la prueba presenta una pequeña probabilidad de falsos negativos y que la generalización de su uso es de implantación reciente en nuestra Comunidad, parece prudente por el momento determinar el cariotipo de manera simultánea.

Aspectos éticos en los Programas de Cribado³².

Por último, es necesario hacer algunas consideraciones en torno a los aspectos éticos y la evaluación de la efectividad de un programa de cribado.

Un programa de cribado se ofrece a toda la población sana, con el objeto de que esta población obtenga beneficios en términos de salud. Todos los cribados comportan daños, derivados de los propios procedimientos de detección o de los de diagnóstico e intervención, como son: ansiedad en las familias que reciben un resultado positivo, falsos positivos, falsos negativos, y complicaciones producidas por las técnicas empleadas. En un programa de cribado es imprescindible establecer las garantías necesarias, para que los daños no superen a los beneficios del mismo. Con este objeto, deben evaluarse periódicamente de manera rigurosa.

Por otra parte, un programa de cribado debe ser un proceso continuo, es decir, si se ofrece a la población la detección de una patología, deben ofrecérsele a continuación los procedimientos diagnósticos, terapéuticos o rehabilitadores que proceda en cada caso. Y estos procedimientos deben contar con sistemas de aseguramiento de la calidad y evaluación periódica, igual que los procesos de detección, pues van a comprometer los resultados de dicho programa.

Limitaciones en la medición de la efectividad y la eficiencia del Programa de Detección de Anomalías Cromosómicas Fetales del Principado de Asturias

Los indicadores de evaluación que se presentan en este documento, están diseñados únicamente para evaluar la parte de los procesos diagnósticos relacionada con el coste en salud de este Programa. No sustituyen a un sistema global de aseguramiento de la calidad de las PID o del Laboratorio de Citogenética, que debe recoger un número de indicadores de evaluación más amplio, y afectar a todos los procedimientos que se realizan, ya sean derivados de este Programa o por otros motivos. Este sistema global excede a los cometidos de este documento y debe establecerse en el marco de la *Estrategia de atención al embarazo y el parto natural*, de nuestra Comunidad.

Uno de los problemas que tenemos para realizar la evaluación de este Programa, son las limitaciones del sistema de información de las Unidades de Cribado. En la situación actual, se proponen dos tipos de indicadores, aquellos que se pueden obtener directamente de las aplicaciones informáticas de estas Unidades, que reflejan la situación real de la población que se somete a las pruebas, y algunas estimaciones obtenidas de los propios sistemas de información de los procedimientos (Registros de PID, Laboratorio de citogenética), que reflejan los resultados globales de éstos. A medio plazo es deseable mejorar el sistema de información del Programa, con el objeto de poder medir con un grado mayor de certeza, la efectividad y la eficiencia del mismo.

Revisión de las recomendaciones

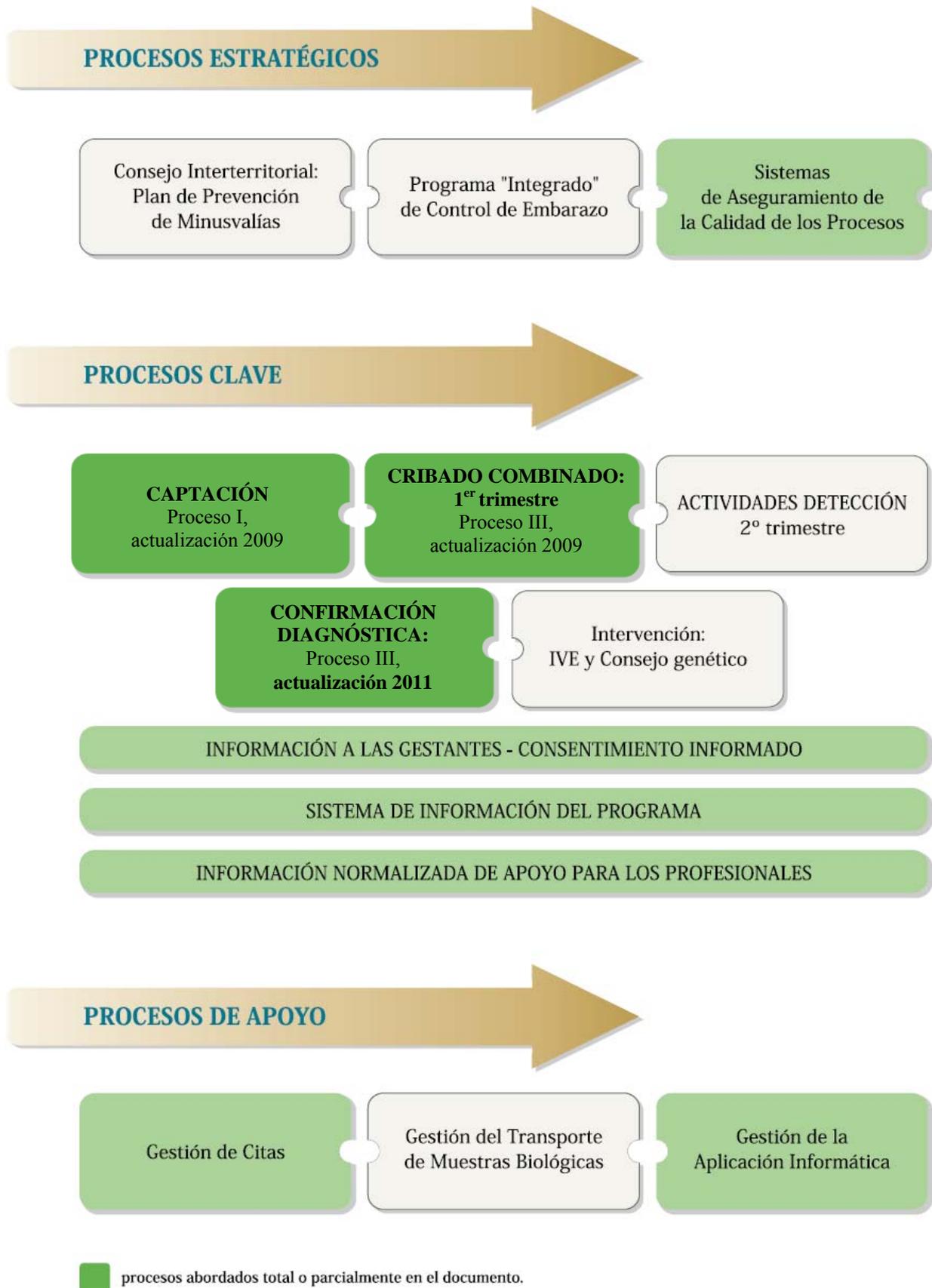
Asistimos a un avance en el conocimiento científico en relación con todos los procesos que componen este Programa, ya sean las técnicas de cribado, la valoración del riesgo por edad, la monitorización de resultados de las PID, o el diagnóstico citogenético. Por otra parte, es evidente que la consolidación de las nuevas técnicas diagnósticas, así como las decisiones en política sanitaria, pueden afectar a los resultados del mismo.

Todo ello hace aconsejable la revisión de estas recomendaciones en un plazo no superior a un año, en el marco de la implantación de la *Estrategia de atención al embarazo y el parto natural* en nuestra Comunidad.

Conflictos de interés: No se han declarado.

A continuación se expone el mapa de procesos completo del *Programa de Detección de Anomalías Cromosómicas Fetales del Principado de Asturias*, en el que se enmarca el proceso de *Diagnóstico de Confirmación* objeto de este documento, seguido de la descripción del mismo y de los subprocesos que lo constituyen.

MAPA DE PROCESOS



PROCESO III:**DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN DE ANOMALÍA CROMOSÓMICA FETAL****1. DEFINICION FUNCIONAL:**

Proceso de atención a las gestantes con un riesgo de anomalía cromosómica fetal más alto que el de la población general, en el que:

- 1. Se realiza una prueba invasiva (PID), ya sea Biopsia de vellosidades coriales (BVC) o Amniocentesis (AMC), para obtener una muestra de células fetales.*
- 2. Se determina el cariotipo y/o las pruebas rápidas solicitadas, así como los estudios complementarios que pudieran ser necesarios.*
- 3. Se ofrecen a la gestante los resultados del diagnóstico citogenético, así como las actuaciones que procedan conforme a los mismos.*
- 4. Se realiza el seguimiento de las repercusiones de la PID sobre la gestante y el feto.*

2. LIMITES DEL PROCESO:**ENTRADAS:**

Gestantes que completan el Test Combinado de primer trimestre (TC), que aceptan realizar la prueba, en los siguientes casos:

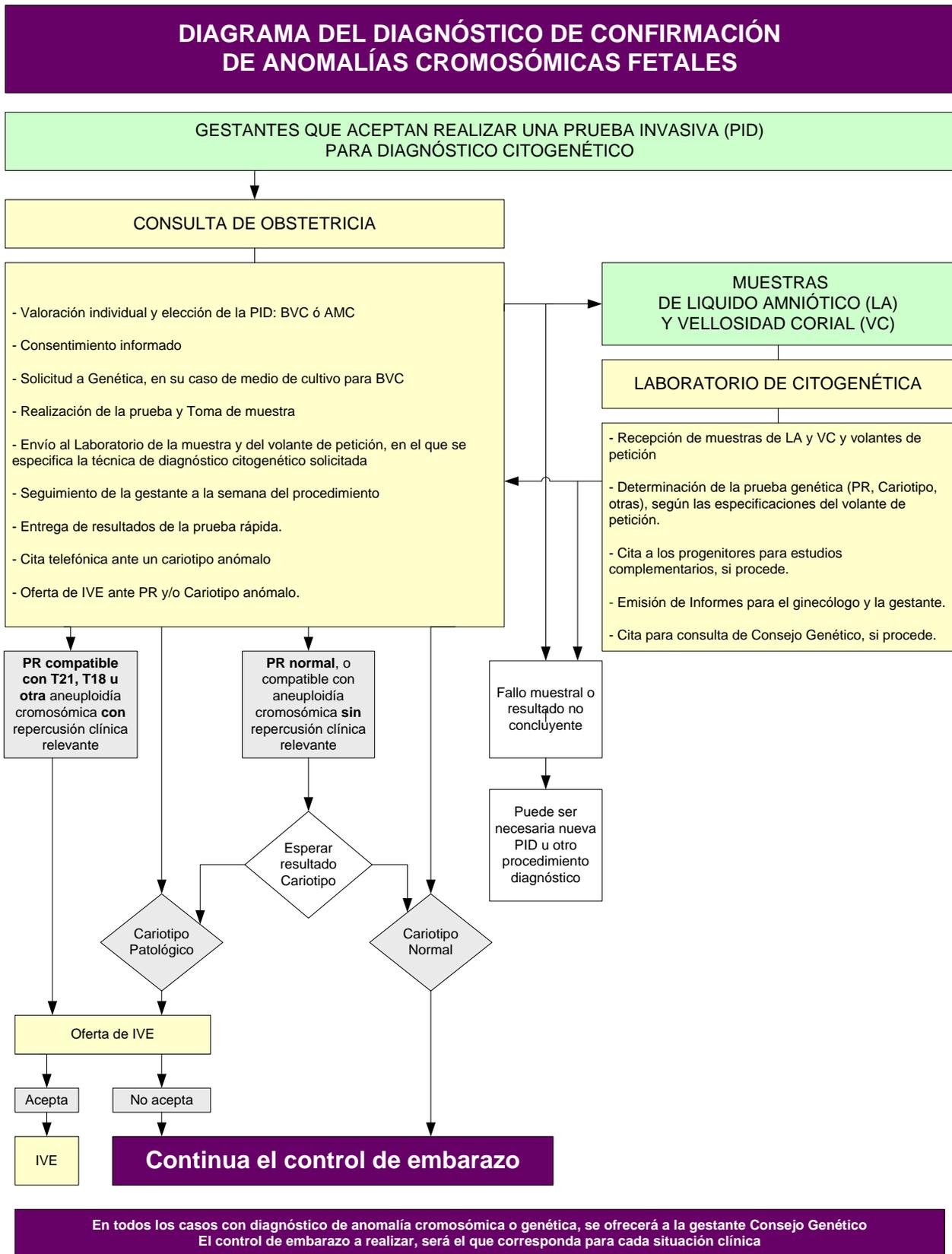
- 1. TC (+).*
- 2. TC (-), incluidas en los siguientes grupos:*
 - Antecedentes personales o familiares de Cromosomopatía o enfermedad genética con diagnóstico disponible en LA o VC.*
 - Hallazgos ecográficos o malformaciones en la ECO de primero o segundo trimestre, que impliquen un aumento del riesgo de cromosomopatía.*
 - Edad > 38 años, que solicitan realizar la prueba.*

SALIDAS:

- 1. Cariotipo patológico y/o prueba rápida (PR) compatible con T21, T18 u otra anomalía cromosómica con repercusión clínica relevante: Oferta de IVE.*
 - Si acepta: Cita para IVE.*
 - Si no acepta: Continúa el control de embarazo que proceda en cada caso.*
- 2. Cariotipo normal: Continúa el control habitual de embarazo.*
- 3. Situaciones intermedias:*
 - Prueba rápida (PR) normal: Se esperará al resultado del cariotipo para tomar decisiones.*
 - Fallo muestral o resultados no concluyentes: Puede ser necesario repetir el PID u otros estudios complementarios.*

LIMITES MARGINALES:

- 1. No se tienen en cuenta como entradas al programa y por tanto en la evaluación, a las gestantes que no han participado en el cribado o no han completado el TC, si bien, en el caso de las que tienen una edad ≥ 38 años, se les ofrecerá igualmente el procedimiento diagnóstico.*
- 2. No se tienen en cuenta como entradas al programa y por tanto en la evaluación, a las gestantes con TC (-) no incluidas en los grupos citados, que se someten a un PID por otra patología o problema (incluida la “ansiedad”), ya que no son objeto del Programa.*
- 3. Se evaluarán por separado los resultados de las Gestantes con TC (-) que realizan la PID, por las causas citadas, con el objeto de evaluar correctamente la capacidad del test de cribado.*



SUBPROCESO 3.1:**PRUEBA INVASIVA (PID), PARA LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS DE CÉLULAS FETALES****1. DEFINICION FUNCIONAL:**

Proceso de atención a las gestantes de riesgo que aceptan hacer esta prueba, en el que:

- *Se realiza una prueba invasiva (PID), ya sea Biopsia de vellosidades coriales (BVC) o Amniocentesis (AMC), para obtener una muestra de células fetales.*
- *Se envía la muestra al Laboratorio de Genética, y se solicita la técnica o técnicas de diagnóstico citogenético que proceda.*
- *Se realiza el seguimiento de las repercusiones de la prueba sobre la gestante y el feto.*
- *Se comunican a la gestante los resultados de la prueba rápida y/o de una anomalía en el Cariotipo, ofreciéndole las actuaciones que procedan en cada caso.*

2. LIMITES DEL PROCESO:**ENTRADAS:**

- *Gestantes con TC (+).*
- *Gestantes con TC (-), incluidas en los siguientes grupos:*
 - *Antecedentes personales o familiares de cromosomopatía o enfermedad genética con diagnóstico disponible en LA o VC.*
 - *Hallazgos ecográficos o malformaciones en la ECO de 1^{er} o 2^o trimestre, que impliquen un aumento del riesgo de cromosomopatía.*
 - *Gestantes con edad > 38 años, que solicitan realizar la prueba.*

SALIDAS:

- *Cariotipo patológico y/o prueba rápida (PR) compatible con T21, T18 u otra anomalía cromosómica con repercusión clínica relevante: Oferta de IVE.*
 - *Si acepta: Cita para IVE.*
 - *Si no acepta: Continúa el control de embarazo que proceda.*
- *Cariotipo normal: Continúa el control habitual de embarazo.*
- *Situaciones intermedias:*
 - *Prueba rápida (PR) normal: Se esperará al resultado del cariotipo para tomar decisiones.*
 - *Fallo muestral o resultados no concluyentes: Puede ser necesario repetir el PID o realizar estudios complementarios.*

LIMITES MARGINALES:

- *No se tienen en cuenta como entradas al programa y por tanto en la evaluación, a las gestantes que no han participado en el cribado o no han completado el TC, si bien, en el caso de las que tienen una edad ≥ 38 años, se les ofrecerá igualmente el procedimiento diagnóstico.*
- *No se tienen en cuenta como entradas al programa y por tanto en la evaluación, a las gestantes con TC (-) no incluidas en los grupos citados, que se someten a un PID por otra patología o problema (incluida la “ansiedad”), ya que no son objeto del Programa.*
- *Se evaluarán por separado los resultados de las gestantes con TC (-) que realizan la PID, por las dos causas citadas, con el objeto de evaluar correctamente la capacidad del test de cribado.*

3. DESTINATARIOS DEL PROCESO Y EXPECTATIVAS A SATISFACER:

<i>Destinatarios</i>	<i>Expectativas a satisfacer: Características de calidad</i>
<i>1. Gestante</i>	<p><i>Comunicación:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Que se utilice un lenguaje sencillo y comprensible.</i> ▪ <i>Que se transmita información objetiva e imparcial sobre la prueba, que incluya: en que consiste, riesgos para la madre y el feto, alternativas posibles, como y cuando se le darán los resultados, como se interpretan éstos, la secuencia de procesos que correspondan en cada caso y las decisiones que vaya a ser necesario tomar por su parte.</i> <p><i>Accesibilidad:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Que no exista lista de espera para la prueba.</i> ▪ <i>Que se le comuniquen los resultados con la rapidez prevista para la técnica diagnóstica empleada, sin lista de espera.</i> ▪ <i>Que se le entregue el Informe de resultados por escrito (Informe y/o cartilla maternal)</i> ▪ <i>Que pueda consultar en todo momento las dudas que le surjan, ya sea sobre la PID o sobre los resultados del diagnóstico citogenético.</i> <p><i>Cortesía.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Que conozca el nombre y la titulación del profesional que la atiende.</i>
<i>2. Pareja y/o acompañante:</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Si la gestante lo desea, se les harán extensivas las características enumeradas en el apartado anterior.</i>
<i>3. Profesionales del Laboratorio de Genética</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Que se especifique en el volante de petición la prueba o pruebas genéticas solicitadas: Cariotipo, QF-PCR/FISH u otras.</i> ▪ <i>Que la hoja de solicitud llegue con los datos de identificación personal completos, por si fuera necesario ponerse en contacto con la embarazada.</i> ▪ <i>Que la hoja de solicitud llegue con los datos clínicos y diagnósticos cubiertos, especialmente el motivo de la petición.</i> ▪ <i>Que la muestra llegue en tiempo y forma al laboratorio.</i>

4. RESPONSABLES Y RECURSOS:**Responsables:**

- Servicios de Ginecología con capacidad para realizar pruebas invasivas diagnósticas (PID), conforme a los estándares establecidos en este documento.
- Aquellos Servicios que no realicen estas técnicas, derivarán las mismas al Hospital de referencia que corresponda.

Recursos materiales:

- Deberá disponerse de un ecógrafo/s de alta resolución (≥ 5 MHz), provisto/s de la función “video-loop” y con calipers que permitan una exactitud de medición de 0,1 mm..
- Para Amniocentesis: Aguja de Amniocentesis de 20-22 Ga.
- Para Biopsia de vellosidad corial por vía vaginal: Espéculo, pinza de Pozzi, fórceps y cánula de aspiración.
- Para Biopsia de vellosidad corial por vía abdominal: Aguja de 18-20 Ga, pinza de 21 Ga, fórceps fino y jeringas de aspiración
- Anestésicos locales.

Recursos humanos:

- Como mínimo, un ginecólogo-ecografista y un ayudante.
- El equipo de operadores debe tener experiencia y entrenamiento suficiente en el manejo de la técnica a utilizar, ya que disminuye el riesgo de complicaciones maternas y fetales.

5. ACTIVIDADES Y CRITERIOS DE CALIDAD:**Requisitos previos:**

- Disponer de una ECO previa.
- Situación RhD de la madre: En caso de madre Rh negativa, debe realizarse profilaxis de isoimmunización.
- Serología VHB y VIH, y en gestantes de riesgo, VHC. En caso de serología positiva, el procedimiento de elección será la AMC no transplacentaria.

Criterios de elección de la técnica a aplicar (*Modificados respecto a la actualización 2009 del PDACFPA*):

La técnica a aplicar será decidida por el profesional, teniendo en cuenta la EG, las características clínicas de la gestación y de la gestante, y la disponibilidad de material y medios para la técnica elegida.

No obstante, si las condiciones de la gestación lo permiten, se recomienda efectuar BVC al menos en los siguientes casos:

- Antecedentes personales o familiares de cromosopatía o enfermedad monogénica, con diagnóstico posible en BVC.
- Cuando el resultado de TC sea $\geq 1:30$.

En el caso de gestantes de edad > 38 años, con TC (-), que solicitan realizar una prueba invasiva, se dará preferencia a la AMC.

Plazos de realización^{1,2,3,7, 18,28}

- Para AMC: A partir de la 15 SG.
- Para BVC: A partir de la 10 SG para la técnica transcervical, y de la 11 SG para la técnica transabdominal. A partir de la 15 SG, se dará preferencia a la AMC.

Consentimiento informado (DOC I y II).

Se solicitará consentimiento para realizar la PID necesaria para realizar el diagnóstico citogenético, explicándole a la gestante las opciones disponibles en su caso, así como los riesgos y limitaciones de cada una de las pruebas.

Tamaño de la muestra necesario para el diagnóstico citogenético:

- Líquido Amniótico: Para la realización de cariotipo convencional son necesarios 15 cc. y entre 1 y 2 cc. adicionales para la técnica rápida. En caso de disponer de poca muestra, se dará prioridad a la determinación del cariotipo.
- Vellosidad Corial: Para estudio con técnica rápida, son necesarias 2 vellosidades claramente identificables en la observación con lupa; para la realización de estudio citogenético, 30 mg. de vellosidades coriales limpias (una vez descartado el material no identificable como vellosidad corial).

Procedimiento de las PID: ANEXOS I, II y III.

Indicaciones de las pruebas de diagnóstico citogenético y Volante de solicitud (DOC IV)

En el volante se reflejarán correctamente además de los datos de identificación personal, los datos clínicos y de diagnóstico prenatal que fundamentan la petición, y los test diagnósticos que se solicitan.

En caso de TC (+) se solicitará simultáneamente el Cariotipo y la PR (FISH/QF-PCR). El laboratorio responderá a las solicitudes realizadas, siempre que las condiciones y el tamaño de la muestra lo permitan.

Seguimiento de la gestante tras la PID y comunicación de resultados:

- Inmediato:
 - Se mostrará a la madre la actividad cardíaca y la movilidad fetal.
 - Se recomendará a la gestante reposo relativo durante 24-48 horas.
 - Información sobre cuidados: DOC III
- Al cabo de una semana:
 - Revisión clínica y ecografía.
 - Entrega de resultados de la prueba rápida. Se informará del tiempo aproximado que tardarán en conocerse los resultados del Cariotipo.
- Cita telefónica para consulta, si el resultado del Cariotipo es patológico.

Otras actividades de aseguramiento de la calidad^{1,5,7}:

- Existirá un Registro de PID en cada hospital, auditable, que incluya el tipo de PID, las incidencias habidas durante su desarrollo, y las complicaciones maternas y fetales tras la misma.
- Es recomendable tener prevista la recogida de datos en este Registro hasta el desenlace de la gestación, ya sea éste por aborto, IVE o parto, de manera que permita estudiar la frecuencia de complicaciones, tanto precoces como tardías, tras las PID.

6. EVALUACIÓN:

Ámbito temporal: Año natural.

Ámbito poblacional: Gestantes que completan el TC y que cumplen los criterios de indicación de PID del Programa. Se analizará por separado la población de gestantes con TC (+) y las que tienen TC (-) más otra indicación contemplada en el Programa.

Nivel de agregación de los datos: Hospital y Comunidad Autónoma.

Fuentes de datos: Aplicación informática de las Unidades de Cribado.

<i>Indicador</i>	<i>Frecuencia medición</i>	<i>Estándar</i>	<i>Método de medición</i>
Frecuencia absoluta y relativa de PID realizadas, según motivo.	Anual	--	<i>Numerador:</i> N° de gestantes con PID según motivo (<i>En el caso de dos PID en la misma gestante, se contará el definitivo para diagnóstico</i>). <i>Denominador:</i> N° total de gestantes cribadas con PID.
Frecuencia absoluta y relativa de PID realizadas, según tipo de procedimiento.			<i>Numerador:</i> N° de gestantes con PID según tipo de técnica (<i>En el caso de dos PID en la misma gestante, se contará el definitivo para diagnóstico</i>). <i>Denominador:</i> N° total de gestantes cribadas con PID.
Frecuencia absoluta y relativa de PF asociadas a la PID, globales y según tipo de técnica, a la semana y a las dos semanas ^{1,5,7} tras la PID.	Anual	PF a las dos semanas del PID: BVC: ≤ 2% AMC: ≤ 1%	<i>Numerador:</i> N° de PF (excluye IVE). <i>Denominador:</i> N° total de gestantes cribadas con PID. <i>Momento de la medición:</i> una y dos semanas después de la PID.

7. REGISTRO DE DATOS:

<i>Registro</i>	<i>Responsable</i>	<i>Custodia</i>	<i>Formato</i>
Historia Clínica	Profesional sanitario que atiende a la gestante.	Centro sanitario	El establecido en cada centro sanitario
Ficha de la aplicación informática del cribado	Profesional sanitario que realiza la PID.	Centro gestor de datos de la Unidad de Cribado	El establecido en cada Unidad de cribado.
Registro de PID del Servicio de Ginecología	Servicio de Ginecología	Centro sanitario	A establecer, cuando no exista.
Informe o Cartilla de embarazo	Profesional sanitario que realiza la prueba invasiva.	Gestante	Cartilla oficial

8. DOCUMENTOS:

DOC I: Consentimiento Informado para estudio citogenético en líquido amniótico.

DOC II: Consentimiento Informado para estudio citogenético en vellosidad corial.

DOC III: Información y Recomendaciones para la gestante que ha realizado una PID.

DOC IV: Volante de solicitud de estudio citogenético.

9. ANEXOS:

I: Pruebas invasivas diagnósticas (PID).

II: Técnica de realización de la Amniocentesis.

III: Técnica de realización de Biopsia de Vellosidades Coriales.

SUBPROCESO 3.2:**DIAGNÓSTICO CITOGENETICO****1. DEFINICION FUNCIONAL:**

Proceso de análisis de las muestras de líquido amniótico (LA) o vellosidad corial (VC), en el cual:

1. *Se realizan pruebas rápidas (PR) para diagnóstico de aneuploidias y/o el cariotipo fetal.*
2. *Se realizan estudios complementarios en los progenitores si son necesarios.*
3. *Se registran los resultados en la ficha de la aplicación informática del cribado.*
4. *Se comunican los resultados al ginecólogo solicitante, emitiendo Informes.*
5. *Se comunican los resultados a la gestante, emitiendo Informe.*

2. LIMITES DEL PROCESO:**ENTRADAS:**

- *Muestras de LA o VC pertenecientes a gestantes con TC (+).*
- *Muestras de LA o VC pertenecientes a gestantes con TC (-), en los siguientes casos:*
 - *Antecedentes familiares o personales de Cromosomopatía o enfermedad genética con diagnóstico posible en LA o VC.*
 - *Hallazgos ecográficos o malformaciones en la ECO de 1^{er} o 2^o trimestre, que impliquen un aumento del riesgo de cromosomopatía.*
 - *Edad > 38 años, que solicitan la prueba.*

SALIDAS:

- *Informe/s de resultados, tras el análisis de la muestra y las actuaciones complementarias que procedan.*

LIMITES MARGINALES. *No se incluyen en este proceso:*

- *La realización del Consejo genético a los progenitores, ante resultados patológicos o variantes citogenéticas que requieran aclaraciones adicionales.*
- *El diagnóstico citogenético en gestantes no incluidas en los criterios establecidos en el PDACFPA.*

3. DESTINATARIOS DEL PROCESO Y EXPECTATIVAS A SATISFACER:

<i>Destinatarios</i>	<i>Expectativas a satisfacer: Características de calidad</i>
<i>Gestante</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Rapidez en la emisión de informe, conforme a los plazos establecidos para cada técnica.</i> ▪ <i>Que se le ofrezca la prueba rápida ante un TC (+), cuando no hay antecedentes personales o familiares de anomalía cromosómica.</i> ▪ <i>Que se le de información presencial, en los casos en que procede Consejo Genético o es necesaria una interpretación de los resultados.</i>
<i>Ginecólogo solicitante.</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Que se emita Informe en el plazo previsto para cada prueba.</i> ▪ <i>Que se le comuniquen en el plazo más breve posible, los casos de fallo en la determinación rápida y/o en el cultivo.</i> ▪ <i>Que se le comunique la indicación de Consejo Genético.</i>

4. RESPONSABLES Y RECURSOS:

Responsables:

Laboratorio de Genética del HUCA.

Recursos materiales:

- Laboratorio dotado de cabina de flujo laminar, al menos dos incubadores dotados de alarma ante cambios de temperaturas y concentración de CO₂, microscopio invertido, microscopios ópticos (al menos dos), conectados a sistemas de análisis y custodia de imagen citogenética y FISH.
- Secuenciador automático capilar, ABI® 3130 Genetic Analyzer, para determinación de QF-PCR.
- Almacén de preparaciones, muestras y cultivos citogenéticos.
- Base de datos de pruebas citogenéticas.

Recursos humanos:

- Titulado superior cualificado, con experiencia en procesamiento de muestras para estudio citogenético, estudio al microscopio y análisis cromosómico, para realizar el diagnóstico citogenético convencional (Cariotipo), y de citogenética molecular (FISH).
- Titulado superior cualificado, con experiencia en técnicas de genética molecular, para la realización de la técnica rápida QF-PCR, en las muestras procedentes del cribado.

5. ACTIVIDADES Y CRITERIOS DE CALIDAD:

Circuito de transporte de muestras.

Las muestras se remitirán preferentemente en el mismo día de su obtención al Laboratorio de Genética del HUCA, en frasco estéril, a temperatura ambiente, durante las mañanas de lunes a miércoles. Las muestras obtenidas en otros días de la semana, se enviarán previa notificación telefónica.

Las muestras de vello cordal se transportarán en medio específico, que se solicitará al Laboratorio de Genética por teléfono. Este medio **caduca a los 7 días tras su reconstitución**.

Cada hospital en el que se realicen procedimientos invasivos, tendrá previsto la disponibilidad de un transporte en el día. Asimismo, el HUCA tendrá previsto el transporte en el día de dicho medio específico desde el laboratorio de Genética, al hospital que lo solicite.

Procedimientos de diagnóstico citogenético (ANEXO IV):**1. Técnicas rápidas:**

QF-PCR: Estudio del ADN fetal, analizando STRs (*short tandem repeats*), por PCR cuantitativa fluorescente. Se realizan análisis de rutina de los cromosomas 21, 18, 13, X e Y. No se analiza la totalidad de los cromosomas ni la estructura.

FISH: Detección al microscopio del número de señales cromosómicas en núcleos interfásicos, mediante hibridación con sondas marcadas fluorescentes para los cromosomas 21, 18, 13, X e Y. No se analiza la totalidad de los cromosomas ni la estructura.

2. Determinación del Cariotipo: Consiste en analizar el número y la estructura de los cromosomas para detectar posibles anomalías, tanto numéricas (aneuploidias: trisomías, monosomías...), como estructurales (inserciones, deleciones y translocaciones), mediante cultivo celular y visualización directa al microscopio de todos los cromosomas.

Elección de la técnica:

Se tendrá en cuenta la petición que figura en el volante de solicitud y el tamaño de la muestra recibida, que deberá ajustarse a las especificaciones que se citan en el proceso de la PID.

En todas las muestras, ya sean de LA o VC, se iniciará el cultivo que permita realizar estudio citogenético convencional, siempre que la muestra reúna las condiciones de obtención, transporte y cantidad necesarias.

Para la emisión de los resultados se aplicarán las guías europeas vigentes.

Otras actividades a realizar:

- Solicitud de muestras a los progenitores, ante sospecha de contaminación materna, variaciones en el nº de copias, polimorfismos en los *primers*, o mutaciones somáticas en los microsatélites.
- Consejo genético ante resultados patológicos o de variantes que precisen aclaración.
- Mantenimiento de preparaciones e imágenes de LA y BC durante 3 años y conservación de suspensiones celulares hasta la emisión de Informe.

Comunicación de resultados:

- Se enviará Informe por escrito a la Gestante, tras obtener los resultados del Cariotipo. Este informe reflejará el resultado de todas las técnicas realizadas.
- Se informará a la gestante de manera presencial, cuando proceda efectuar Consejo Genético, o sea necesaria una interpretación de los resultados.
- Se enviará Informe de resultados por escrito al Ginecólogo solicitante, de cada una de las técnicas, a medida que se vayan obteniendo. Ante resultados patológicos, se le informará también por vía telefónica. La comunicación de resultados de la técnica rápida se incorporará a LifeCycle, para disponer de los resultados *on line* en todos los centros sanitarios conectados, así como para facilitar la evaluación del proceso. En el Área V se habilitarán mecanismos para comunicar el resultado con rapidez, respetando la protección de datos de carácter personal.
- En el Informe figurará:
 - Identificación de la gestante
 - Número de historia clínica
 - Número de muestra de laboratorio
 - Indicación
 - Tipo de estudio o estudios realizados
 - Resultados de los estudios
 - Fórmula citogenética en los estudios de cariotipo según nomenclatura internacional (ISCN 2009)
 - Interpretación clínica del resultado
 - Fechas de recepción de la muestra y de emisión del informe
 - Nombre del facultativo que emite el informe
 - Firma

6. EVALUACION:

Fuente de datos: Base de datos del Laboratorio de Genética del HUCA y aplicaciones informáticas de las Unidades de Cribado.

Ámbito temporal: Año natural.

Ámbito poblacional: Gestantes con TC (+), o con TC (-) más otra de las indicaciones contempladas en el Programa. Se analizarán por separado cada uno de estos grupos.

Nivel de agregación de los datos: Unidad de Diagnóstico Prenatal y CCAA.

<i>Indicador</i>	<i>Frecuencia de medición</i>	<i>Estándar</i>	<i>Método de medición</i>
Frecuencia absoluta y relativa de muestras de LA y VC recibidas, con QF-PCR, FISH y Cariotipo realizados.	Anual		<i>Numerador:</i> Nº muestras con la técnica a estudio realizada. <i>Denominador:</i> Nº total de muestras recibidas.
Frecuencia absoluta y relativa de muestras rechazadas y motivo.	Anual		<i>Numerador:</i> Nº muestras rechazadas totales y según motivo. <i>Denominador:</i> Nº total de muestras recibidas.
Tasa de éxito de cariotipo, según tipo de PID.	Anual	> 98%	<i>Numerador:</i> Nº de Cariotipos obtenidos. <i>Denominador:</i> Nº de muestras analizadas.
Tiempo de emisión de Informe de cariotipo	Anual	Emitidos en ≤ 3 semanas: ≥ 90%	Media y máximo en días; % emitidos en ≤ 3 semanas.
Tasa de éxito de las Técnicas rápidas, según tipo de técnica (FISH y QF-PCR), y según tipo de PID.	Anual	> 98%	<i>Numerador:</i> Nº de resultados obtenidos (según tipo de PR y tipo de PID) <i>Denominador:</i> Nº de muestras analizadas con esa PR, para cada tipo de PID).
Tiempo de emisión de Informe de Técnica Rápida	Anual	Emitidos en ≤ 4 días: ≥ 90%	Media y máximo en días; % emitidos en ≤ 4 días.
Frecuencia absoluta y relativa de Concordancia observada entre los resultados de la QF-PCR y el Cariotipo,	Anual	Concordancia observada (Co) ≥ 99 %	<i>Cálculo:</i> Tabla de resultados positivos y negativos cruzando ambos métodos.

7. REGISTRO DE DATOS:

<i>Registro de datos</i>	<i>Profesional Responsable</i>	<i>Custodia</i>	<i>Formato</i>
Cariotipo	Facultativo especialista Técnico de Laboratorio	Laboratorio de Genética	1. Registro del Laboratorio de Genética 2. LifeCycle: Resultado del Cariotipo en el campo específico; Resultado de la técnica rápida y tipo, en Notas, hasta crear campo propio.
Pruebas rápidas		Centro gestor de datos de la Unidad de Cribado	
IMAGENES		Laboratorio de Genética	Archivo del Laboratorio, de imágenes digitales y papel
Identificación de las preparaciones a conservar, con sistema de trazabilidad			Almacén de preparaciones

8. DOCUMENTOS:

DOC IV: Volante de solicitud de estudio citogenético.

9. ANEXOS:

ANEXO IV: Técnicas de diagnóstico citogenético

DOCUMENTOS



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, DEL HOSPITAL...
**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA AMNIOCENTESIS Y ESTUDIO
CITOGÉNÉTICO EN LÍQUIDO AMNIÓTICO**

Nombre de la paciente:

nº de historia:

Nombre del médico que le informa:

Fecha

En qué consiste:

1. Se trata de una técnica invasiva que supone la introducción de una aguja en la cavidad amniótica a través de las paredes abdominal y uterina de la madre, **extrayendo líquido amniótico** de donde se obtienen las células fetales necesarias para efectuar el análisis cromosómico en el Laboratorio de Citogenética, del hijo aún no nacido.
2. La técnica puede fracasar por no conseguir la extracción del líquido amniótico o por problemas de laboratorio que impiden la emisión de un diagnóstico completo.
3. La exploración sólo nos informará de posibles anomalías cromosómicas, y no de defectos congénitos de otra naturaleza, y por tanto, el resultado normal de un estudio genético **no garantiza** que el niño nacerá sin defectos o retraso mental.
4. La técnica tiene unas **limitaciones propias** como la posibilidad de contaminación materna, la presencia de mosaicismo de baja frecuencia y la presencia de anomalías estructurales crípticas que solamente pueden evidenciarse por otros procedimientos diagnósticos.

Riesgos típicos:

Aunque la amniocentesis transabdominal es una técnica segura, existe riesgo de aborto en aproximadamente el 1% de los casos. Asimismo he sido advertida e informada de otros posibles riesgos, como punción fetal, punción del cordón, rotura de la bolsa de las aguas, infección, parto pretérmino, y hemorragia materna.

Riesgos personalizados:

Por mi situación actual, el médico me ha informado que pueden aumentar o aparecer complicaciones o riesgos como.....

Cuidados:

Igualmente me han explicado y he comprendido los cuidados y tratamiento en su caso, que he de seguir tras la exploración y que me comprometo a observar.

Alternativas posibles:

.....

Declaro que he sido informada por el médico de los riesgos del procedimiento, que me han explicado las posibles alternativas y que sé que, en cualquier momento, puedo revocar mi consentimiento.

Estoy **satisfecha** con la información recibida, he podido formular toda clase de preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.

En consecuencia doy mi Consentimiento para la realización **de estudio citogenético en líquido amniótico.**

Firma de la paciente

Firma del médico

Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (esposo, padre, madre, tutor, etc)

Firma del representante legal

D.N.I.

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con fecha revoco el consentimiento prestado y no deseo proseguir con la realización de estudio citogenético en líquido amniótico, procedimiento que doy con esta fecha por finalizado.

Firma de la paciente

Firma del médico

Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (esposo, padre, madre, tutor, etc).....

Firma del representante legal

D.N.I.



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, DEL HOSPITAL...

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA BIOPSIA DE VELLOSIDADES CORIALES Y ESTUDIO CITOGENÉTICO

Nombre de la paciente:

Nº de historia:

Nombre del médico que le informa:

Fecha:

En qué consiste:

1. La biopsia corial se trata de una técnica invasiva que puede realizarse por vía transabdominal (a través del abdomen materno) o por vía transcervical (a través del cuello del útero), que supone la introducción de una aguja o pinza específica o ambas para **conseguir material corial** para efectuar un análisis cromosómico del hijo aún no nacido.

Puede ser necesaria anestesia local en caso de elegir la vía transabdominal.

En este caso se utilizará la vía

La muestra de material corial obtenida se procesa en el laboratorio de Citogenética, utilizando las técnicas adecuadas para cada caso.

2. La técnica de diagnóstico citogenético mediante cultivo **puede fracasar**, por no conseguir material coriónico adecuado o suficiente. La tasa de obtención de resultados de esta técnica es del 90%, es decir, hay un 10% de muestras que no son aptas para efectuar el estudio cromosómico. En estas situaciones, se realizará únicamente estudio mediante técnica QF-PCR (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente.) o técnica de FISH (hibridación fluorescente in situ), que permiten descartar las anomalías cromosómicas más frecuentes. En algunos casos en que no sea posible emitir un diagnóstico de seguridad, se necesitará confirmar o descartar el resultado con otra técnica como el estudio citogenético en líquido amniótico.

3. La exploración sólo nos informará de posibles anomalías cromosómicas, y no de defectos congénitos de otra naturaleza y, por tanto, el resultado normal de un estudio genético **no garantiza** que el niño nacerá sin defectos o retraso mental.

4. La técnica tiene unas **limitaciones propias**, como la posibilidad de contaminación materna, la presencia de mosaicismo de baja frecuencia y la presencia de anomalías estructurales crípticas que solamente pueden evidenciarse por otras técnicas.

Riesgos típicos:

Se trata de una técnica que comporta unos riesgos potenciales que pueden afectar a la continuación de la gestación, como el aborto, en aproximadamente el 2 % de los casos, desencadenamiento del parto, rotura de la bolsa de las aguas, hematomas retro e intracorales, sangrado vaginal (40-50% casos), punción del cordón, infección, formación de bridas amnióticas, mareos.

Riesgos personalizados:

Por mi situación actual, el médico me ha explicado que pueden aparecer o aumentar riesgos o complicaciones como

Cuidados:

Igualmente me han explicado y he comprendido los cuidados y tratamiento en su caso, que he de seguir tras la exploración y que me comprometo a observar.

Alternativas posibles:

.....
.....

Declaro que he sido informada por el médico de los riesgos del procedimiento, que me han explicado las posibles alternativas y que sé que, en cualquier momento, puedo revocar mi consentimiento.

Estoy **satisfecha** con la información recibida, he podido formular toda clase de preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.

En consecuencia doy mi Consentimiento para la realización del estudio citogenético en biopsia corial.

Firma de la paciente

Firma del médico

Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (esposo, padre, madre, tutor, etc).....

Firma del representante legal

D.N.I.

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con fecha revoco el consentimiento prestado y no deseo proseguir con la realización del estudio citogenético en biopsia corial, procedimiento que doy con esta fecha por finalizado.

Firma de la paciente

Firma del médico

Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (esposo, padre, madre, tutor, etc).....

Firma del representante legal

D.N.I.

DOCUMENTO III

CUIDADOS DESPUES DE LA AMNIOCENTESIS O LA BIOPSIA DE VELLOSIDADES CORIALES

Posibles molestias:

Después de someterse a un procedimiento invasivo, es posible que la gestante refiera alguna molestia, como un dolor tipo regla no muy intenso, si bien hay mujeres que no presentan ninguna.

Consejos para después de la prueba:

Se recomienda reposo relativo y abstinencia de relaciones sexuales, al menos durante 24-48 horas. En condiciones normales, no es necesario reposo en cama.

Debe ponerse en contacto con su centro sanitario, si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- Sensación de malestar general (malestar abdominal, náuseas y destempe)
- Fiebre
- Sangrado vaginal abundante.
- Dolor abdominal o posterior bajo, intenso.
- Pérdida vaginal acuosa (no orina)
- Cambios evidentes en la secreción vaginal.

Si no presenta ninguno de estos síntomas, simplemente debe acudir a la cita que tiene concertada el día:.....

DOCUMENTO IV VOLANTE DE SOLICITUD DE DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO



**LABORATORIO DE CITOGENÉTICA
H.U.C.A.**
Planta baja Edificio Maternoinfantil
telf. 38095
FORMULARIO DE PETICIÓN

Medico peticionario (matricula): Servicio/Unidad: Hospital: Fecha de solicitud:/...../20..... Fecha de extracción:/...../20..... Firma:	<p style="text-align: center;">DATOS PACIENTES</p> N° Historia: N° Tarjeta sanitaria: 1º apellido: 2º apellido: Nombre: Fecha de nacimiento:/...../..... Edad: Sexo <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Servicio: Situación:
Dirección: Población: C.P.: Telf. fijo / Telf. móvil:	

Datos clínicos

Motivo:
 Antecedentes familiares: SI NO

Sospecha diagnóstica:

Diagnóstico prenatal

Semanas de gestación..... FUR.....

Hallazgos ecográficos a destacar.....

Técnica invasiva

Amniocentesis..... Biopsia Corial.....

Prueba genética solicitada

Cariotipo

FISH/QF-PCR

Otros

Muestra

SANGRE PERIFERICA: Tubo de heparina de litio sin separador (**TUBO VERDE**) 5 mL

DECLARACIÓN DE EXISTENCIA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Declaro que el paciente identificado en esta solicitud, ha firmado el consentimiento informado para el estudio genético y que éste ha sido incluido en su historia clínica.

Firma del facultativo

Fecha

ANEXOS

ANEXO I

PRUEBAS INVASIVAS DIAGNÓSTICAS (PID) EN EL EMBARAZO

INTRODUCCION

Una amplia variedad de procedimientos invasivos pueden ser aplicables en el feto en el contexto del diagnóstico y la terapia fetales. Aunque la inmensa mayoría de las pruebas invasivas se realiza para el diagnóstico prenatal de aneuploidías, existe un importante arsenal de procedimientos de carácter terapéutico que, en condiciones muy seleccionadas, puede ser de gran utilidad.

REQUISITOS PREVIOS

Examen ecográfico detallado: La ecografía, además de evaluar la morfología general, es esencial para la correcta planificación del punto de entrada, y para determinar la vía por donde llevar a cabo el procedimiento.

Entrenamiento del especialista: El entrenamiento requerido es variable, según la técnica a emplear, pero una experiencia mínima es fundamental para garantizar buenos resultados^{1,3,7,18}. Las técnicas invasivas más complejas deberían ser realizadas por especialistas con experiencia en todos los aspectos de la ecografía obstétrica. Para acceder al feto, es importante tener una buena orientación espacial a partir de la imagen de dos dimensiones, así como el conocimiento anatómico.

Aspectos generales y preparación:

Una prueba invasiva nunca debe ser realizada por una sola persona; el equipo de operadores debe estar entrenado para trabajar de manera conjunta y coordinada.

En general, cualquier procedimiento invasivo debe ser lo más rápido posible, ya que la duración y la manipulación, aumentan la posibilidad de rotura de membranas y de otras complicaciones.

La preparación es esencial para garantizar un procedimiento rápido y efectivo que reduzca el traumatismo de membranas y/o del feto, y permita asegurar que la muestra se obtenga en las condiciones adecuadas, o que el método deseado se pueda realizar satisfactoriamente. La obtención, el procedimiento, y el transporte de la muestra, son una parte tan importante como el desarrollo de la prueba.

Como regla general, debe planificarse siempre el procedimiento que implique un trayecto más sencillo, y sobre todo, que proporcione margen de seguridad. No es raro que, aún utilizando parálisis fetal, el feto pueda hacer movimientos que cambian absolutamente la situación que se había planificado. Procedimientos aparentemente muy fáciles se pueden convertir en inaccesibles simplemente porque el feto se desplaza a otra parte del útero

Aspectos técnicos:

La longitud de la aguja o del trocar requerido, depende de la obesidad, del volumen de líquido amniótico y de la posición del feto y la placenta. La obesidad materna condicionará tanto la distancia al objetivo, como la calidad de la imagen del ultrasonido.

El punto de inserción en la piel se limpia de manera escrupulosa con una solución antiséptica. No se debe utilizar povidona yodada, debido a la posible absorción de yodo por el tiroides fetal. Si se utiliza anestésico local, (en general para diámetros iguales o superiores a 18 Ga), lo ideal es inyectar el anestésico hasta la pared uterina con control ecográfico.

Técnica y número de operadores:

Para procedimientos ecoguiados, algunos especialistas prefieren tener a otra persona controlando la imagen de la aguja desde el transductor. La práctica más utilizada en nuestro entorno es la del operador simple, por la cual una mano sostiene la aguja y la otra el transductor. Permite realizar el procedimiento de una manera más rápida y precisa, ya que los pequeños cambios en la posición fetal o en el ángulo necesario son inmediatos, y no requieren una coordinación entre dos personas que muchas veces puede resultar difícil. El asistente realiza el resto de funciones, como retirar el estilete de la aguja, fijar una jeringa, aspirar al mismo tiempo, o realizar otras acciones (transfusión sanguínea....) Dentro de esta modalidad pueden diferenciarse dos técnicas, la guiada con aguja y la de manos libres.

La técnica guiada con aguja utiliza un dispositivo unido al transductor, que permite guiar la aguja a través de un canal. La aguja está siempre en línea con el transductor, y por tanto, siempre es visible.

La técnica de manos libres, en la que la aguja se sostiene y se dirige con la mano, requiere más experiencia, pero una vez dominada permite ajustes durante el proceso y puede ser usada para todos los procedimientos invasivos guiados por ultrasonidos. La aguja se inserta siempre en la misma dirección que la sonda, de forma que todo el trayecto de la aguja se visualiza en la pantalla. La modalidad del transductor perpendicular a la aguja, es muy limitante, y aunque al principio puede ser aparentemente más fácil de aprender, en el futuro impedirá la realización de procedimientos más complejos.

Después del procedimiento:

La frecuencia cardíaca fetal debe ser revisada y mostrada a la madre. Los puntos de punción uterina y fetal deben ser revisados con ultrasonidos para descartar un sangrado persistente, y en este caso, esperar a que haya cesado. Los sangrados de la pared uterina cesan a los pocos minutos. En casos de feto preciable, no es preciso el ingreso hospitalario salvo que el procedimiento haya sido complejo. Si el feto es viable se realizará monitorización sistemática de la frecuencia cardíaca fetal.

En mujeres con grupo Rh negativo, se administra sistemáticamente globulina anti-D, salvo que ya estén isoinmunizadas. El riesgo de isoinmunización puede ser reducido, evitando la punción transplacentaria y usando agujas de pequeño calibre.

Complicaciones:

La evaluación del riesgo asociado a un procedimiento invasivo es compleja, ya que toda gestación presenta un riesgo basal de pérdida fetal y de rotura de membranas, que aumenta en caso de patología fetal. En general, los principales riesgos de un procedimiento invasivo son dos: rotura de membranas y muerte fetal.

Otros riesgos asociados aunque infrecuentes son: corioamnionitis, desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta, embolia de líquido amniótico, e isoinmunización Rh.

Actuación en gestaciones múltiples:

Se recomienda que la PID sea realizada por un especialista que tenga la experiencia necesaria para realizar posteriormente un feticidio selectivo si fuera necesario.

Si es posible, es preferible optar por la biopsia de vellosidades coriales, ya que si hay que realizar una terminación fetal selectiva, el riesgo de pérdida global de embarazo es mas bajo en la semana 13 que en semana 16.

PRUEBAS INVASIVAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ANEUPLOIDÍAS

Para el diagnóstico de aneuploidías cromosómicas en nuestro medio, se utilizan básicamente dos procedimientos que se describen en los Anexos siguientes: la Amniocentesis y la Biopsia de Vellosidades Coriales.

ANEXO II

AMNIOCENTESIS (AMC)

Amniocentesis significa la aspiración de líquido amniótico. Es el procedimiento ecoguiado por ultrasonido más común en medicina fetal. Aunque técnicamente es posible realizar una amniocentesis desde las primeras semanas de gestación, estudios aleatorizados recientes han demostrado que, en comparación con el periodo clásico de las semanas 15-16, la amniocentesis en la semana 12-13 se asocia a una incidencia superior de rotura de membranas y de talipes equinovaros.

Se utilizan agujas finas, de 20-22 Ga. Estos diámetros hacen innecesaria la anestesia local, y en estudios comparativos, las pacientes puntuaban más alto en la escala de dolor si se les había administrado anestesia que cuando no. La punción en sí no ofrece mayores dificultades, una vez identificada a dirección deseada debe realizarse de la forma más rápida posible, ya que aparte de reducir el dolor en la gestante, el paso por las membranas es menos traumático. Las membranas son muy extensibles y tienen tendencia a hacer un fenómeno de tienda de campaña al paso de la aguja, en mayor o menor medida; en fases muy precoces este efecto puede ser muy exagerado, y puede ser muy difícil perforarlas si no se sigue la técnica adecuada.

En la toma de muestra para estudio citogenético, es importante desechar los primeros 1-2 ml y extraer la jeringa antes de retirar la aguja para evitar contaminar ésta con células maternas. La práctica habitual es que, cuando la aguja se encuentra en la posición deseada, el ayudante retira el estilete y aplica la jeringa para aspirar el líquido amniótico. Especialmente con la aguja de 22 Ga la aspiración suele ser dificultosa por el diámetro pequeño; por otro lado, el ayudante tiende siempre a desviar la aguja por la fuerza que debe aplicar. Esto es especialmente habitual para punciones con ángulos difíciles o para ayudantes poco experimentados. Para evitarlo, algunos grupos utilizan una conexión-alargamiento de plástico, de unos 10-15 cm, que se conecta a la aguja del operador, quedando el otro extremo libre para que el ayudante realice la aspiración.

Dificultades:

Una dificultad poco habitual, es la imposibilidad de aspirar líquido, aunque la aguja parezca bien colocada; lo más habitual es que la aguja esté bloqueada por alguna partícula.

Si la edad gestacional es muy precoz, también es posible que el amnios, que en este momento es muy laxo y produce un fenómeno de tienda de campaña, no haya sido perforado, hecho que a veces no se ve claramente. Es importante recordar este problema, mas acusado antes de las 15 semanas, y valorar bien la imagen antes de puncionar, ya que en algunos casos se puede observar que el espacio extracelómico no se ha colapsado todavía; si la separación es importante, lo más recomendable es no puncionar, si no hay una indicación estricta o urgente.

En todo caso, si el problema ya ha ocurrido, debe reinsertarse el estilete y avanzar la aguja con suavidad y cierta rapidez, o golpe seco; si a pesar de ello no se consigue, se puede inyectar un pequeño volumen de suero estéril. Con estas medidas es excepcional que no se pueda aspirar, pero siempre existen casos en que una partícula se incrusta en la punta de la aguja y actúa con un mecanismo valvular, de forma que permite instilar líquido pero no aspirar y no habrá manera de solucionar el problema. Se puede diferir la punción, o en el mismo acto realizar una segunda punción en otra localización, aunque si la edad gestacional es muy precoz el riesgo de que ocurra lo mismo es alto. En general se recomienda que si dos intentos fallan, el procedimiento sea diferido.

Gestaciones gemelares:

En gestaciones gemelares que se sometan a amniocentesis deben realizarse dos pinchazos, uno por cada bolsa.

Complicaciones

La más importante es la rotura prematura de membranas. Aunque en la mayoría de los casos se trata de pérdidas escasas que se autolimitan con reposo, en casos más excepcionales conducen a oligoamnios con mal pronóstico perinatal por alto riesgo de infección o hipoplasia pulmonar grave. Existe además, cierto riesgo de corioamnionitis.

Es inevitable observar un aumento de las pérdidas fetales después de cualquier procedimiento invasivo, pero los estudios randomizados realizados con amniocentesis a las 15 o 16 semanas muestran que el incremento sobre la tasa basal es muy bajo y en principio debería considerarse inferior al 1% (0'5-0'8 % en grupos con experiencia).

ANEXO III

BIOPSIA DE VELLOSIDADES CORIALES (BVC)

La biopsia de corion es un procedimiento de diagnóstico fundamentalmente de primer trimestre; en la actualidad se acepta que es el procedimiento de elección en el primer trimestre para el diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas u enfermedades hereditarias y ésta constituye prácticamente su única aplicación. Aunque en teoría la biopsia de corion puede realizarse en fases más tardías, es una práctica muy poco habitual.

Para realizar el procedimiento se necesita un entrenamiento mayor^{1,7,17,18} al requerido para la amniocentesis. La biopsia de corion puede realizarse por vía transcervical o por vía transabdominal, en teoría basándose en la localización de la placenta y en la posición uterina. En la práctica, muchos grupos tienen una vía preferente por su mayor experiencia o seguridad con una en concreto. Realmente no existen evidencias concluyentes a favor de una u otra vía y aunque la abdominal es la más habitualmente utilizada, en grupos con experiencia cualquiera de las dos vías ha mostrado resultados parecidos en términos de calidad de la muestra y pérdidas fetales posprocedimiento. Sea cual sea la técnica, la biopsia de corion necesita generalmente dos operadores, idealmente con experiencia para evitar problemas, ya que la sincronización resulta esencial.

La biopsia transcervical se realiza con espéculo. Aunque no siempre es necesario puede resultar útil fijar el cuello con una pinza de Pozzi. El instrumento se introduce a través del cervix, bajo visualización continua, hasta llegar al espesor del corion y en ese momento se toma la muestra. Esta puede obtenerse por aspiración o más recientemente con fórceps. Tanto con el fórceps como con la cánula, con el primer intento se suele conseguir una muestra satisfactoria que permite obtener el diagnóstico en la mayoría de los casos. Si no se ha obtenido se puede repetir el procedimiento; se acepta en general como límite tres intentos.

La técnica de la punción abdominal es parecida a la de la amniocentesis, pero lógicamente obliga a una mayor precisión. Es importante también realizar la punción del útero lo más rápido posible para evitar por un lado el dolor, pero también su desplazamiento, que a veces podría cambiar completamente su situación. Para la punción abdominal hay también diferentes métodos de aspiración. Quizás la más utilizada es la de la aguja de 20 Ga que se introduce en el corion, y una vez producido el vacío, se desplaza en sentido longitudinal (1-2 cm) en 2-4 movimientos de ida y vuelta. Aunque no hay un método óptimo para calcular cuando hay que retirar, algo muy utilizado por los especialistas es aspirar hasta observar la salida de una gota de sangre por la jeringa. En este momento puede retirarse la aguja y la probabilidad de haber conseguido muestra satisfactoria es muy alta. Una segunda técnica consiste en emplear una aguja de 18 Ga a través de la cual se avanza una pinza de 21 Ga o un fórceps fino.

La muestra de vellosidad se coloca en un tubo con medio de transporte y se evalúa macroscópicamente para confirmar que la cantidad y la calidad sean adecuadas, antes de remitirla al laboratorio de citogenética.

En grupos con experiencia la tasa de éxito (obtención de muestra), en la biopsia de corion, es del 96%.

Complicaciones:

No existen prácticamente efectos secundarios, pero puede aparecer un dolor difuso en la punción transabdominal y sangrado leve tipo spotting en algunas pacientes, ambos casi siempre de carácter leve y transitorio.

La infección es posible, pero ha sido descrita como una complicación excepcional, en todo caso inferior al 1% si se siguen las precauciones habituales.

El riesgo de pérdida fetal se estima entre el 1 y el 2 %, dependiendo de los autores. Equipos con experiencia refieren tasas de pérdidas atribuibles a la BC, inferiores al 1%, similares a las de la AMC^{1,2,13}.

Hay un cierto riesgo de rotura prematura de membranas, pero no existe un riesgo significativo de defectos de reducción de extremidades, en procedimientos realizados a partir de las 10 semanas¹³.

ANEXO IV

TECNICAS DE DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO

Descripción de los procedimientos:

Técnicas rápidas:

El estudio mediante pruebas rápidas no requiere cultivo previo.

QF-PCR: Estudio del ADN fetal, analizando STRs (*short tandem repeats*), por PCR cuantitativa fluorescente. Se realizan análisis de rutina de los cromosomas 21, 18, 13, X e Y. No se analiza la totalidad de los cromosomas ni la estructura.

La técnica rápida mediante QF-PCR se aplica a ADN genómico extraído de células fetales (amniocitos o vellosidades coriales) y permite cuantificar la dosis de las secuencias genéticas chequeadas.

FISH: Detección al microscopio del número de señales cromosómicas en núcleos interfásicos, mediante hibridación con sondas marcadas fluorescentes para los cromosomas 21, 18, 13, X e Y. No se analiza la totalidad de los cromosomas ni la estructura.

Se utilizan preparaciones de células nucleadas (amniocitos o células de vellosidades coriales) que se someten a la hibridación con sondas marcadas con fluorocromos lo que permite visualizar al microscopio de fluorescencia la presencia y el número de las secuencias de ADN chequeadas.

Determinación del Cariotipo, o estudio citogenético convencional: Consiste en analizar el número y la estructura de los cromosomas para detectar posibles anomalías, tanto numéricas (aneuploidias: trisomías, monosomías...), como estructurales (inserciones, deleciones y translocaciones), mediante cultivo celular y visualización directa al microscopio de todos los cromosomas.

Para el estudio citogenético convencional en células de LA se requiere cultivo celular previo y la obtención de preparaciones en metafase que se someten a bandeado y tinción a fin de poder analizar el número y estructura de todos cromosomas.

Para el estudio citogenético convencional en muestras de Vellosidad Corial se puede realizar el estudio semidirecto o el cultivo largo, para someterlas a posteriori a un proceso de estudio similar al descrito para LA. Idealmente se deben hacer ambos procedimientos si bien el estudio semidirecto puede ser sustituido por técnica rápida (FISH o QF-PCR).

Requisitos técnicos y aseguramiento de la calidad:

Se dispone de protocolos de actividades, elaborados conforme a las recomendaciones de la European Cytogenetic Association (ECA) y la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal (AEDP).

MODIFICACIONES A LA ACTUALIZACIÓN 2009

1. CRITERIOS DE ELECCIÓN DEL PID A UTILIZAR:

Se modifican los establecidos en la actualización 2009 del PDACFPA (Algoritmo I, pág. 12. oferta de prueba invasiva para diagnóstico de confirmación y Anexo IV, Indicación de pruebas invasivas y tipo de prueba, pág. 55), en el siguiente sentido:

La técnica a aplicar será decidida por el profesional, teniendo en cuenta la EG, las características clínicas de la gestación y de la gestante, y la disponibilidad de material y medios para la técnica elegida.

No obstante, si las condiciones de la gestación lo permiten, se recomienda efectuar BVC en los siguientes casos:

- Antecedentes personales o familiares de cromosomopatía o enfermedad monogénica, con diagnóstico posible en BC.
- Cuando el resultado de TC sea $\geq 1:30$.

En el caso de gestantes de edad >38 años, con TC (-), que solicitan realizar una prueba invasiva, se dará preferencia a la AMC.

2. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO O RENUNCIA INFORMADO, PARA CRIBADO COMBINADO DE CROMOSOMOPATÍAS

Se introduce el párrafo: “...De esta muestra de sangre, se conservará durante un tiempo una pequeña cantidad de suero en el Laboratorio, para realizar controles de calidad de los análisis”..., con el objeto de adaptarse a la ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. En la página siguiente se presenta el nuevo documento.



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

Nº Historia _____	Nº S.S. _____
Primer apellido _____	
Segundo apellido _____	
Nombre _____	Sexo _____
Edad: _____	Fecha de nacimiento _____

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO / RENUNCIA INFORMADO
(táchese lo que no proceda)
PARA CRIBADO COMBINADO DE CROMOSOMOPATÍAS

Se encuentra usted al inicio de su embarazo. Como sabe, existen algunas alteraciones congénitas debidas a defectos cromosómicos. La más frecuente es el Síndrome de Down, en el que existe un cromosoma en exceso (el número 21), que puede causar retraso mental y malformaciones en grado variable. El riesgo de tener un hijo con este problema aumenta con la edad materna, aunque es posible a cualquier edad.

Actualmente pueden realizarse pruebas de estimación del riesgo individual para cada embarazada, cuyos resultados son orientativos. NO diagnostican el problema, sólo hacen una valoración del riesgo, que puede ser mayor o menor al riesgo que, de forma natural, se tiene por la edad. Si todas las embarazadas hicieran estas pruebas, sería posible detectar más del 80% de los casos de Síndrome de Down y de otras alteraciones menos frecuentes, como el Síndrome de Edwards.

Estas pruebas consisten en un análisis de sangre y una ecografía, por lo que no tienen ningún riesgo para usted ni para su hijo. De esta muestra de sangre, se conservará durante un tiempo una pequeña cantidad de suero en el Laboratorio, para realizar controles de calidad de los análisis.

Debe conocer que los resultados de estas pruebas no son definitivos, y que es posible que se produzcan falsos positivos (prueba alterada o positiva con feto normal) y falsos negativos (prueba normal o negativa con feto afectado).

Cuando la prueba de cribado resulte positiva, se le ofrecerá la posibilidad de realizar otra prueba diagnóstica concluyente (amniocentesis o biopsia corial), que ya son pruebas invasivas y con riesgo. En el caso de que la prueba diagnóstica fuera positiva, podría Ud. si así lo decide, interrumpir su embarazo.

Hacerse o no estas pruebas de cribado (analítica y ecográfica), es absolutamente voluntario para usted.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y se me ha permitido realizar todas las observaciones y me han aclarado todas las dudas que he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar la decisión que ahora manifiesto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los objetivos de la prueba.

Y, en tales condiciones, SOLICITO Y CONSIENTO participar en el Programa de Detección de Anomalías Cromosómicas Fetales.

En _____, a _____ de _____ de _____

Firma del profesional sanitario que informa

Firma del PACIENTE o su REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.: D/Dña. _____

Fdo.: D/D^a ___-

(Nombre y dos apellidos)

(Nombre y dos apellidos)

Profesión:

D.N.I.

Colegiado N^o _____

Parentesco:

La gestante o su representante legal RENUNCIA A / REVOCA EL CONSENTIMIENTO ANTERIORMENTE PRESTADO PARA participar en el Programa de Detección de Anomalías Cromosómicas Fetales.

En _____, a _____ de _____ de _____

Firma de la GESTANTE o su REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.: D/D^a _____

(Nombre y dos apellidos)

D.N.I. _____

Parentesco _____



GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

CONSEJERIA DE SALUD Y SERVICIOS SANITARIOS

BIBLIOGRAFIA.**1. FICHA DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y ESTÁNDARES:**

Pérdidas fetales (PF)	Estándar	Ref. biblio.
AE/ pérdida fetal (PF): Esperados + atribuibles al PID. PF Global: A la fecha de parto. PF precoz: hasta 2 sem post PID. PF tardía: hasta 23 sem post PID.	<u>Esperadas:</u> ▪ $A \leq 2\%$ post AMC (IC: 1`4-2`5) ▪ A mayor post BVC (3-8%). <u>Estándar oro:</u> PF global del 3%; <u>Recomendación de Auditoría</u> si los A totales son $\geq 4\%$ después de AMC y $\geq 8\%$ después de BVC	1
Riesgo post AMC: (AMCsi/AMCno)	Exceso: 0`8%; RR: 1`60; (IC:1`02-2`52)	2
Riesgo AMC precoz, versus BVC	AMC: 7`6%; BVC: 5`9%. Exceso: 1`6%; RR:1`29(1`03-1`61)	2
Exceso de riesgo atribuido a la AMC	Gestación única: 0`6-1`% (IC0`19-1`53%). Gestación gemelar:1`6% (IC:0`3-3%)	3
Riesgo de Aborto	BVC: 1-2%; AMC: alrededor del 1%	5
Riesgo de pérdida fetal	Revisión sistemática: Las PF en las primeras dos semanas tras la AMC son 0,6%; 0,9% hasta la semana 24; 1,9% si se incluyen todas las PF. BVC: la técnica tiene unas PF similares a la AMC, siempre que sea realizada por personal experimentado.	7
Experiencia del operador	El entrenamiento suficiente del operador, presenta menor número de PF y otras complicaciones. Es necesario un entrenamiento mayor para la BVC	1,3,7,18
EG recomendada para cada técnica	La AMC no debe realizarse antes de la semana 15 ⁺⁰ La BC no debe realizarse antes de la semana 10 ⁺⁰	1
	AMC: nunca antes de la 15 SG BVC: nunca antes de la 10 SG	7
	BVC: Mín.10-12 SG; generalmente 11-13SG; AMC: No se recomienda antes de la 15 SG.	5
	BVC: Entre la 11-14 SG; AMC: A partir de la 15 SG	33
	AMC: Entre 16-21 SG; en la 14 SG en situaciones excepcionales; en la 15 SG si las membranas están bien coaptadas. BVC: Transcervical 10-14 SG; Transabdominal 11-14 SG.	18
Actuaciones en gestación múltiple	Las AMC en gestaciones múltiples deberían quedar reservados para aquellos especialistas dispuestos a asumir un IVE selectivo, si el resultado del estudio es desfavorable y la madre así lo decide.	1,7
Indicación de técnica y precauciones en gestantes con serología VHB, VHC, VIH, positiva.	La infección VHB, VHC o VIH, no constituye contraindicación formal para la realización de AMC. Existe poca información sobre el riesgo de transmisión vertical al feto de VHB y VHC, sobre todo para la BVC; existe riesgo de transmisión de VIH en gestantes que no reciben tratamiento antirretroviral, pero no en las que lo reciben.	7
	Serología previa de VIH, VHB y VHC, este último en gestantes de riesgo. En caso de serología (+), el procedimiento invasivo de elección será la AMC no transplacentaria.	6
Existencia de Registro de PID, y complicaciones hasta el desenlace de la gestación	Implantación de un Registro de PID y auditoría periódica de los resultados de cada operador y cada centro.	1,5, 7
Capacidad de las PR para detectar aneuploidías de los cromosomas 21,18,13, X e Y	FISH: S y E $\approx 100\%$; QF-PCR: S= 95`61 % ; E $\geq 99`97\%$ (Estándar oro: Cariotipo)	26
	Existe evidencia científica sólida de que la capacidad de las pruebas rápidas (FISH y QF-PCR) para identificar aneuploidías de estos cromosomas, es similar a la del cariotipo completo.	28

2. BIBLIOGRAFÍA.

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No 8, Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. June 2010
2. Alfirevic Z, Mujezinovic F, Sundberg K. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue3: CD003252
3. R. Douglas Wilson, MD, FRCSC. Sylvie Langlois, MD, FRCPC. Jo-Ann Johnson MD, FRCSC. SOGC Genetics Committee. CCMG Prenatal Diagnosis Committee. Society of Obstetricians and Gynaecologists of CANADA. Committee opinion. Mid-Trimester Amniocentesis Fetal Loss Rate. No. 194, July 2007.
4. R. D. Wilson, MD, FRSCS, Philadelphia PA. The Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Amended Canadian Guideline for Prenatal Diagnosis (2005) Change to 2005-Techniques for Prenatal Diagnosis No 168, November 2005
5. NHS Fetal Anomaly Screening Programme UK National Screening Committee. Chorionic villus sampling (CVS) and amniocentesis information for health professionals. HP_CVS_AMNIO V1 July 09.
6. A. Borrell. Unidad clínica de diagnóstico prenatal, Área de Medicina Fetal, Servei de medicina materno-fetal. Institut Clinic de Ginecologia, Obstetricia y Neonatologia, Hospital Clinic de Barcelona. Guía clínica. Procedimientos invasivos de diagnóstico prenatal. Revisión 15 junio 2010.
7. Sociedad española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Protocolos asistenciales en Obstetricia. Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de las anomalías cromosómicas (Actualizado en noviembre 2010).
8. Nicolaidis KH, Chervenak FA, McCullough LB, Agvidou K, Papageorghiou A. Evidence-based obstetrics ethics and informed decision making by pregnant woman about invasive diagnosis alter first-trimester asesment of risk for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:322-6
9. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, Brocks V, Lundsteen C et al. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 1997; 350:697-03
10. Borrell A, Borobio V, Hernandez S, Cobo T, Arigita M et al. Vacuum container aspiration as a new technique for genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2008;28:962-3
11. Tabor A, Philip J, Madsen M et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-93
12. Wapner RJ, Evans MI, Davis DO et al. Procedural risk versus thology: Chorionic villus sampling for orthodox jews at less than 8 weeks gestaction. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1133-6
13. Borrell A, Fortuny A, Lazaro L, Seres A et al. First-trimester transcervical chorionic villus sampling by biopsy forceps versus mid trimester amniocentesis: a randomized controlled trial project. *Prenat diagn* 1999;19:1138-42
14. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-Related complication of amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2007;110(3):687-94
15. Ludomirsky A. Intrauterine fetal blood sampling-a multicenter registry: evaluation of 7642 procedeures between 1987 and 1991. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:318
16. Weisz B, Rodeck CH, Invasive diagnostic procedures in twin pregnancies. *Prenat Diagn*2005; 25:751-8.
17. Nicolaidis KH. First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Semin Perinatol.* 2005;29:190-4
18. A. Borrell. Clinic Barcelona. Hospital Universitari. Guías Clínicas Medicina Materno Fetal. Protocolo: Procedimientos invasivos. 15 de junio 2010

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO

19. ECA (European Cytogenetic Association) Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance-
<http://www.biologia.uniba.it/eca/>
20. Normas y principios generales para los laboratorios de diagnóstico prenatal citogenético. Documento del Comité de Control de Calidad de la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal.
21. Stone JL and Lockwood CJ. Amniocentesis and chorionic villus sampling . *Curr Opin Obstet Gynecol*; 5 (2): 211-217. 1993.
22. Weise A and Liehr T. Fluorescent in situ hybridization for prenatal screening of chromosomal aneuploidies. *Expert Rev Mol Diagn* 8 (4), 355-357 (2008)
23. Hulten MA, Dhanjal S, Pertl B. Rapad and simple prenatal diagnosis of common chromosome disorders: advantages and disadvantages of the molecular methods FISH and QF-PCR. *Reproduction* 126 (3), 279-297 (2003)
24. Liehr T, Ziegler M. Rapad prenatal diagnosis in the interfase nucleus: procedure and cut-off rates. *J Histochem Cytochem* 53(3),289-291 (200)
25. Ogilvie CM, Lashwood A, Chitty L, Waters JJ, Scriven PN, Flint FT: The future of prenatal diagnosis: rapid testing or full karyotype? An audit of chromosome abnormalities and pregnancy outcomes for women referred for Down's Syndrome testing. *BJOG*;112 (10):1369-75. 2005

26. Grimshaw GM, Szczepura A, Hulten M, MacDonald F, Nevin NC, Sutton F, Dhanjal S. Evaluation of molecular test for prenatal diagnosis of chromosome abnormalities. NHS R & HTA Programme. Health Technology Assessment 2003; Vol, 7:No. 10.
27. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). QF-PCR in fetal diagnosis of chromosomal abnormalities, 2004.
28. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). Methods of early prenatal diagnosis. A systematic review. December 2007.
29. Rebeca Sparkes, MD, Jo-Ann Johnson, MD, Sylvie Langlois, SOGC Genetics Committee. New Molecular techniques for the Prenatal detection of Chromosomal Aneuploidy. Society of obstetricians and gynaecologist of Canada. No. 210, July 2008.
30. Hills A et al. Prenat Diagn 2010;30:509-17
31. Gekas J, van den Berg DG, Durand A, Vallée M, Wildschut HI, Bujold E, Forest JC, Rousseau F, Reinharz D. Rapid testing versus karyotyping in Down's syndrome screening: cost-effectiveness and detection of clinically significant chromosome abnormalities. Eur J Hum Genet. 2011Jan;19(1):3-9. Epub 2010 Sep 15.

ASPECTOS ÉTICOS DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO

32. Teresa Pàmols Ros (1,2), Benedetto Terracini (1,2), Francisco J de Abajo Iglesias (2), Lydia Feito Grande (2), M^a Concepción Martín-Arribas (2), José María Fernández Soria (2), Tomás Redondo Martín del Olmo (2), Jaime Campos Castelló (2), Joaquín Herrera Carranza (2), Javier Júdez Gutiérrez (2), Moisés Abascal Alonso (2) y Antonio Morales Piga (2) Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. Rev Esp Salud Pública 2010; 84: 121-136 N.º 2 - Marzo-Abril 2010 (1)Autores. (2) Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER).
33. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (BOE n° 1594)

PROGRAMAS

34. Servicio andaluz de Salud. Consejería de Salud. Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC). 2009
35. Generalitat de Catalunya. Direcció General de Salut Pública. Protocolo de diagnóstico prenatal de anomalías congénitas fetales (versión abreviada). Diciembre de 2008.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

A	Aborto no inducido.
AMC	Amniocentesis.
BVC	Biopsia de vellosidades coriales.
CEQA	Control de Calidad europeo para Citogenética
DGSPP	Dirección General de Salud Pública y Participación de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios.
FISH	Visualización al microscopio del ADN fetal, mediante técnica de hibridación por fluorescencia in situ.
HUCA	Hospital Universitario Central de Asturias.
IVE	Interrupción voluntaria de embarazo.
LA	Líquido amniótico.
PDACFPA	Programa de Detección de Anomalías Cromosómicas Fetales del Principado de Asturias.
PF	Pérdida fetal debida a aborto no inducido o nacido muerto. No incluye los IVE.
PID	Procedimiento invasivo diagnóstico, realizado en gestantes.
PR	Pruebas rápidas de diagnóstico citogenético: QF-PCR y FISH.
QF-PCR	Técnica de estudio del ADN fetal, analizando <i>short tandem repeats (STRs)</i> , mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa fluorescente.
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. UK.
RPM	Rotura prematura de membranas.
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
SESPA	Servicio de Salud del Principado de Asturias.
TC	Test Combinado del 1 ^{er} trimestre de gestación.
VC	Vellosidad corial.

