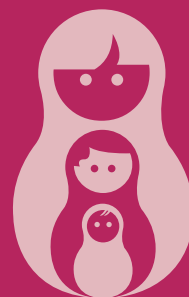


Protocolo de diagnóstico prenatal de anomalías congénitas fetales

maternidad

infancia

adolescencia



Protocolo de diagnóstico prenatal de anomalías congénitas fetales

(Versión abreviada)



Biblioteca de Catalunya. Datos CIP:

Protocolo de diagnóstico prenatal de anomalías congénitas fetales – Versión abreviada

Bibliografía

ISBN: 978-84-393-7947-8

Generalitat de Catalunya Departamento de Salud

ed. I. Jané Checa, Mireia,

ed. II. Prats Coll, Ramon,

ed. III. Plasència Taradach, Antoni,

ed. IV. Catalunya Departament de Salut.

1. Diagnóstico prenatal-Catalunya

2. Malformaciones - Diagnóstico - Catalunya

3. Feto – Enfermedades - Diagnóstico - Catalunya

618.3-073(467.1)

© Generalitat de Catalunya. Departamento de Salud

Edita: Direcció General de Salut Pública

Primera edición: Barcelona, diciembre de 2008

Tirada: 2.000 ejemplares

ISBN: 978-84-393-7947-8

Depósito legal: B-52978-2008

Corrección lingüística y maquetación: www.caballeria.com

Diseño de la portada: BeBrand

Impresión: Dilograf S.L.

Coordinación

Mireia Jané Checa

Ramon Prats Coll

Antoni Plasència Taradach

Coordinadores de los grupos de trabajo:

Montserrat Alsina, Antoni Borrell, Josep Maria Carrera, Albert Fortuny, Josep Sabrià

Participantes en los grupos de trabajo:

Grupo de trabajo de técnicas de laboratorio

Montserrat Alsina (Mutua de Terrassa)

Alba Alumà (Laboratorio Clínico Barcelonès Nord i Vallès Oriental. SAP Laboratoris. ICS Barcelona)

Maria Dolores Cabrero (Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta)

Elena Casals (Centro Diagnóstico Biomédico. Corporación Sanitaria Clínic)

Aureli Esquerda (Laboratorio Clínico ICS Lleida)

Carles Foradada (Dirección General de Planificación y Evaluación)

Mercè Forrellat (Laboratorio Clínico. Consorcio Sanitario de Terrassa)

Albert Fortuny (Universitat de Barcelona)

Lourdes Guasp (Laboratorio Clínico Tarraco. ICS Tarragona)

Mireia Jané (Dirección General de Salud Pública)

Pilar Magaña (Seminología y Cribado Prenatal. Hospital Vall d'Hebron)

Maria Rosa Navarro (Laboratorio Clínico Cornellà. ICS Barcelona)

Jordi Ramis (Laboratorio Clínico CAP Bon Pastor)

Josep Sabrià (Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta)

Grupo de trabajo de técnicas ecográficas

Gerard Albaiges (Hospital Joan XXIII de Tarragona)

Conxa Bach (Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta)

Antoni Borrell (Hospital Clínic)

Elena Carreras (Hospital Vall d'Hebron)

Carles Foradada (Dirección General de Planificación y Evaluación)

Xavier González Tallada (Hospital Arnau de Vilanova)

Mireia Jané (Dirección General de Salud Pública)

Joan Parra (Hospital de St Pau)

Sandra Rodríguez (Hospital de Terrassa)

Ricardo Rubio (Hospital del Mar)

Margarita Torrents (Instituto Universitario Dexeus)

Antonio Vela (Hospital de Sant Joan de Déu)

Grupo de trabajo de técnicas invasivas

Carles Foradada (Dirección General de Planificación y Evaluación)

Albert Fortuny (Universitat de Barcelona)

Mireia Jané (Dirección General de Salud Pública)

Francesc Mellado (Hospital Parc Taulí)

Teresa Pàmpol (Instituto de Bioquímica Clínica. Hospital Clínic)

Maria Àngels Sánchez (Hospital Vall d'Hebron)

Agustí Serés (Hospital Clínic)

Anna Soler (Hospital Clínic)

Grupo de trabajo de técnicas informáticas

Antoni Borrell (Hospital Clínic)

Meia Faixedas (Servicio Catalán de la Salud)

Carles Foradada (Dirección General de Planificación y Evaluación)

Genís García (Servicio Catalán de la Salud)

Mireia Jané (Dirección General de Salud Pública)

Antoni Maya (Instituto de Bioquímica Clínica. Hospital Clínic)

Bienvenido Puerto (Hospital Clínic)

Josep Sabrià (Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta)

Joaquín Salvador (Agencia de Salud Pública de Barcelona)

Grupo de trabajo de información, aspectos legales y éticos

Francesc Abel (Instituto Borja)

Vicens Cararach (Hospital Clínic)

Josep Maria Carrera (Instituto Universitario Dexeus)

Maria Josep Coll (Instituto Universitario Dexeus)

Josep Maria Domínguez-Ventura (IUS. Estudio Jurídico)

Josep Egozcue (Universitat Autònoma de Barcelona)

Carles Foradada (Dirección General de Planificación y Evaluación)

Dolors Giménez (Instituto de Medicina Legal de Catalunya)

Mireia Jané (Dirección General de Salud Pública)

Josep Maria Laïlla (Hospital Sant Joan de Déu)

Agustí Serés (Hospital Clínic)

Han colaborado:

Marta Aymerich (Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas)

Dolors Costa (Dirección General de Planificación y Evaluación)

Ramon Escuriet (Dirección General de Planificación y Evaluación)

Maria-Dolors Estrada (Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas)

Gemma Falguera (PASSIR, Àmbit Centre, ICS)

Cristina Martínez (PASSIR Àmbito Barcelona-ciudad, ICS)

Susana Otero (Dirección General de Salud Pública)

Blanca Prats (Dirección General de Salud Pública)

José Ángel Rodríguez (Dirección General de Salud Pública)

Emília Sánchez (Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas)

Eva Vela (PASSIR Esquerra, Barcelona, ICS)

Con el apoyo de la Sociedad Catalana de Ginecología y Obstetricia y de la Asociación Catalana de Matronas.

La Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas (AATRM) ha llevado a cabo la revisión externa metodológica de este documento, lo que no significa necesariamente un asentimiento con el contenido final que, en todo caso, es atribuible a sus autores.

Todos los profesionales que han participado en los diferentes grupos de trabajo han firmado un formulario de declaración de conflicto de interés.

Presentación

Este protocolo representa una actualización del Programa de Diagnóstico Prenatal de Anomalías Congénitas Fetales que se está implementando en Catalunya en los últimos años, y se enmarca dentro de las estrategias prioritarias del Plan de actuaciones del Departamento de Salud en la atención materno-infantil y en la atención a la salud afectiva, sexual y reproductiva, 2008-2010.

En el último decenio ha habido un conjunto de cambios socio-demográficos, económicos y educativos de la población y un incremento del nivel de exigencia de la ciudadanía hacia el sistema sanitario. Estas transformaciones han tenido su impacto sobre el perfil reproductivo de la población catalana. Se ha incrementado significativamente la tasa de natalidad y fecundidad y el porcentaje de madres que tienen un bebé después de los 34 años. A los cambios, debe añadirse el avance de las técnicas médicas con respecto al cribado prenatal.

En este nuevo contexto, la revisión del Programa de diagnóstico prenatal de anomalías congénitas fetales en Catalunya era necesaria. Gracias a la rapidez del diagnóstico y a la posibilidad de tomar decisiones para el futuro de forma más precoz, se intenta evitar preocupaciones y sufrimientos a la mujer. En caso de detectar alguna alteración fetal, los profesionales informan a la mujer de su pronóstico y de las posibilidades que le ofrece el sistema sanitario para que, conociendo el problema, pueda tomar la decisión que considere más adecuada.

Me gustaría agradecer la colaboración de los profesionales y las instituciones en la actualización del protocolo, ya que sin su participación no hubiera sido posible.

Confiamos en que esta herramienta de apoyo para todos los profesionales que trabajan en la atención del embarazo se convierta en un instrumento útil de apoyo para la mejora de la salud materna e infantil en Catalunya.

Marina Geli i Fàbrega

Consejera de Salud

Introducción

Este protocolo, dirigido principalmente a profesionales del ámbito obstétrico y específico del diagnóstico prenatal, tiene como objetivo seguir mejorando la detección prenatal de las anomalías congénitas fetales más frecuentes, como por ejemplo el síndrome de Down, el síndrome de Edwards y los defectos de tubo neural. El protocolo se enmarca dentro de un contexto de nuevo patrón reproductivo que ha comportado, entre otras consecuencias, un aumento de la edad materna con un incremento de la tasa de Síndrome de Down, que ha crecido desde el 1,5 por mil embarazos en el año 2000 al 1,8 por mil en el año 2006.

El nuevo documento que se presenta a continuación representa una mejora del Programa de Diagnóstico Prenatal de anomalías congénitas fetales vigente, basado en el cribado bioquímico, que se empezó a implantar en el año 1998 y que establece las bases para los cambios propuestos. El protocolo de 1998, que ha funcionado desde entonces para detectar anomalías congénitas fetales en el segundo trimestre de embarazo, establece la realización en mujeres embarazadas menores de 38 años del cribado bioquímico para determinar el nivel de riesgo y, también, recomienda ofrecer a las mujeres embarazadas de más de 37 años un procedimiento invasivo para el estudio fetal, como por ejemplo la amniocentesis.

Con el nuevo protocolo se contemplan un conjunto de recomendaciones efectivas tanto si la mujer visita el centro antes de la semana gestacional 14, cribado de primer trimestre donde se combinan dos marcadores bioquímicos con la translucidez nucal ecográfica, como si lo hace después, cribado de segundo trimestre, actualizado con cuatro marcadores bioquímicos. En ambos casos, la tasa de detección puede conseguir niveles superiores al 80-90% para una tasa de falsos positivos inferior al 5%.

La redacción de este protocolo ha sido realizada por profesionales que han formado parte de 5 grupos de trabajo en todos aquellos ámbitos esenciales en las fases del Programa de Diagnóstico Prenatal: técnicas de laboratorio, técnicas ecográficas, procedimientos invasivos, técnicas informáticas y, por último, información, consejo y aspectos éticos y legales. En este sentido, se trata de un documento riguroso en el que se ha revisado la evidencia científica sobre las técnicas más adecuadas para el diagnóstico prenatal y en el que se ha tenido en cuenta que las acciones deben dirigirse a todas las mujeres embarazadas que lo deseen para que puedan acceder en igualdad de condiciones al programa, sin que el lugar de residencia, la condición social o económica o su procedencia étnica represente un impedimento.

Los principales cambios que implica la incorporación del nuevo protocolo en el Programa de diagnóstico prenatal de anomalías congénitas fetales son la realización del cribado a las mujeres de todas las edades, la incorporación de la ecografía con la translucidez nucal en el cálculo de riesgo incremental la tasa de detección que pasa del 65-70% al 80-90%, el avance del resultado de riesgo en el primer trimestre de gestación y, en el caso de que el riesgo aparezca como alto, poder llevar a cabo las pruebas diagnósticas invasivas como la biopsia corial más precozmente y obtener sus resultados de forma más rápida.

Su publicación se enmarca dentro de las actuaciones incluidas para la mejora de la salud sexual y reproductiva y actualiza las intervenciones recomendadas sobre el diagnóstico prenatal en el Protocolo del seguimiento del embarazo en Catalunya. Quiero agradecer a todas las personas e instituciones que han hecho posible esta nueva herramienta de apoyo a la actuación de los profesionales, en beneficio de la salud materno-infantil en Catalunya.

Antoni Plasència Taradach

Director general de Salud pública

Índice

Recomendaciones clave	13
1 Antecedentes	15
2 Técnicas de laboratorio para el cribado bioquímico del síndrome de Down y de los defectos del tubo neural.....	17
3 Técnicas ecográficas para el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas	21
4 Procedimientos invasivos y diagnóstico de anomalías cromosómicas	23
5 Software para el cribado de aneuploidías y defectos del tubo neural (DTN) en el primer y segundo trimestre del embarazo....	25
6 Información, consejo y aspectos éticos y legales en el diagnóstico prenatal.....	27
7 Algoritmo del cribado de primer trimestre	29
8 Evaluación	31
Bibliografía	33

Recomendaciones clave

Fuerza de las recomendaciones*

- 1-** El programa de **cribado de primer trimestre** se ofrecerá **a todas las mujeres**:
- Semanas 8-13: Extracción de sangre para la determinación de fracción libre β hCG y PAPP-A. **FR B**
 - Semanas 11-13: Realización de la ecografía para datar la edad gestacional y medir la translucidez nuchal. **FR B**
- 2-** Se realizará un cálculo del riesgo (a término) de cromosomopatía de acuerdo con los marcadores anteriores:
- Riesgo bajo ($<1/250$): control normal del embarazo. **FR B**
 - Riesgo alto ($\geq 1/250$): se ofrecerá y se informará de la posibilidad de realizar una prueba invasiva diagnóstica (biopsia corial o amniocentesis). **FR B**
- 3-** A aquellas mujeres que accedan a la consulta más allá de la semana 14 se les ofrecerá la posibilidad de participar en el **cribado de segundo trimestre**¹:
- Extracción de sangre para la determinación de:
f β hCG, AFP, uE3 e Inhibina A **FR B**
- 4-** Se realizará un cálculo del riesgo de cromosomopatía de acuerdo con los marcadores anteriores:
- Riesgo bajo ($<1/250$) : control normal del embarazo y ecografía a la semana 18-20. **FR B**
 - Riesgo alto ($\geq 1/250$): se ofrecerá y se informará de la posibilidad de realizar una prueba invasiva diagnóstica (amniocentesis) **FR B**
- 5- A todas las mujeres**, en la semana 18-20, se realizará una ecografía morfológica que incluye el cribado de defecto de tubo neural. **FR A**

Fuerza de las recomendaciones (FR)

A. Muy fuerte

Basada en pruebas de eficacia de nivel 1 ó 2.

B. Bastante fuerte

Basada en pruebas de eficacia de nivel 3 ó 4 o en revisiones sistemáticas o en ensayos clínicos aleatorizados con resultados contradictorios o en pequeñas muestras.

C. Débil

Opiniones de expertos sin pruebas de eficacia

Niveles de evidencia

1-Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados

2-Ensayos clínicos aleatorizados

3-Ensayos clínicos no aleatorizados

4-Estudios observacionales

5-Opiniones de expertos sin pruebas de eficacia

* Interpretación de la fuerza de las recomendaciones aconsejadas

¹ Se recomienda evitar la extracción entre la semana 13.0 y 13.6 ya que los marcadores bioquímicos de primer y segundo trimestre no son tan efectivos

Antecedentes

El diagnóstico prenatal contempla todas aquellas acciones prenatales que tienen por objeto la detección y/o el diagnóstico de un defecto congénito, entendiendo como tal toda anomalía en el desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer, externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple. En el ámbito de prevención de las cromosomopatías, la trisomía 21 o síndrome de Down ha sido uno de los objetivos prioritarios por ser la aneuploidía más frecuente en nacidos vivos y la causa más comuna de retraso mental severo.

Actualmente se está objetivando la prevalencia del síndrome de Down debido, fundamentalmente, al aumento de la edad materna. En Catalunya la tasa del síndrome de Down ha pasado de un 0,9 por mil en el 1993 a un 1,8 por mil en el año 2006. Este hecho hace necesaria la puesta en marcha de un programa de cribado coordinado y comunitario que permita detectar de manera específica los embarazos con riesgo elevado de anomalías congénitas.

El año 1998 se estableció en Catalunya el primer programa de cribado bioquímico que permitió unificar y optimizar las acciones que se realizaban individualmente en los diferentes centros sanitarios. La prueba de cribado se ofrecía a mujeres menores de 38 años y consistía en la determinación en el segundo trimestre de embarazo (semanas 14-17) de dos marcadores bioquímicos (el alfafetoproteína (AFP) y la fracción β libre de la gonadotropina coriónica (β -hCG)) que permitían, junto con los datos epidemiológicos, ajustar el cálculo del riesgo. Como consecuencia de la implementación del mencionado programa se consiguieron coberturas del 92,2% y una tasa de detección síndrome de Down del 65% con una tasa de falsos positivos del 5%.

Durante los 10 años transcurridos desde la implementación del programa, han aparecido cambios sustanciales en las estrategias de cribado del síndrome de Down que han motivado la redacción de un nuevo protocolo de diagnóstico prenatal de Catalunya, adaptado a las últimas evidencias científicas existentes.

Para la elaboración de este protocolo se ha llevado a cabo una investigación bibliográfica utilizando las bases de datos médicas Cochrane Library y Medline y una revisión de la literatura gris relacionada con el tema. Así mismo, se estableció un panel de expertos de carácter interdisciplinario que asesoró en el contenido de cada uno de los capítulos del protocolo. Se constituyeron cinco grupos de trabajo que respondían a cinco aspectos relevantes del protocolo: técnicas de laboratorio, técnicas ecográficas, técnicas informáticas, técnicas invasivas y aspectos legales y relacionados con la información, los aspectos legales y éticos. Para cada uno de los grupos se nombró un responsable que coordinaba las tareas y, finalmente, se llegó a un consenso de todos los profesionales implicados. La Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas revisó finalmente el protocolo.

Técnicas de laboratorio para el cribado bioquímico del síndrome de Down y de los defectos del tubo neural

1. Las nuevas evidencias disponibles destacan las técnicas basadas en la combinación de marcadores ecográficos con marcadores bioquímicos:

Marcadores ecográficos:

Translucidez nuchal (engrosamiento del tejido subcutáneo en la zona nuchal). Es el marcador ecográfico que presenta mayor efectividad.

Marcadores bioquímicos:

- f β -hCG (fracción β libre de la hormona gonadotropina coriónica) y la PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A) medidos en el primer trimestre de gestación.
- l'AFP (alfa fetoproteína), la f β -hCG (fracción β de la hormona gonadotropina coriónica), el uE3 (estriol no conjugado) y la inhibina A medidos en el segundo trimestre.

2. De la combinación de los diferentes marcadores bioquímicos y ecográficos surgen varias estrategias de cribado; a continuación se enumeran las más efectivas:

A. Screening de primer trimestre (de 11 a 13 semanas)

- Ecográfico: Translucidez nuchal (TN)

Tasa de detección superior al 60% y tasa de falsos positivos menor del 5% (FR B)*

- Combinado en primer trimestre: f β -hCG + PAPP-A + TN

Tasa de detección superior al 75% y tasa de falsos positivos menor del 3% (FR B)

B. Screening de segundo trimestre (de 15 a 18 semanas)

- Doble test AFP + β hGC

Tasa de detección superior al 60% y tasa de falsos positivos menor del 5% (FR B)

- Triple test AFP + β hGC + E3

Tasa de detección superior al 60% y tasa de falsos positivos menor del 5% (FR B)

- Cuádruple test AFP + β hGC + E3 + Inhibina A

Tasa de detección superior al 75% y tasa de falsos positivos menor del 3% (FR B)

*Fuerza de las recomendaciones. Ver capítulo "Recomendaciones clave"

C. Screening integrado (ambos trimestres)

- PAPP-A + TN (en primer trimestre) + cuádruple test (en segundo trimestre) (el resultado se da al final, después del cuádruple test)

Tasa de detección superior al 75% y tasa de falsos positivos menor del 3%

(FR B)

3. Las mujeres embarazadas tienen que tener la opción de acceder a un test que ofrezca una tasa de detección por encima del 75% con una tasa de falsos positivos menor del 5%.

4. La propuesta de cribado más adecuada es el test combinado de primer trimestre realizado a todas las mujeres independientemente de su edad siempre y cuando no tengan ninguno de estos factores de riesgo: hijo previo con cromosomopatía documentada y parental, padre o madre portadores de una anomalía cromosómica equilibrada o historia familiar de enfermedad de transmisión monogénica con diagnóstico prenatal disponible. En estos casos es necesario recomendar la prueba invasiva directamente.

El test combinado de primer trimestre consiste en la determinación de la fracción β libre de la gonadotropina coriónica (fb-hCG) y la PAPP-A junto con la translucidez nucal, en el período gestacional comprendido entre las 8 y las 13 semanas. El cribado se puede llevar a cabo en uno o en dos tiempos según si se realizan los marcadores y la ecografía conjuntamente o en diferentes visitas médicas (ver figuras 1 y 2).

5. Si la gestante consulta a partir de la semana 14, se efectuará el cribado bioquímico de segundo trimestre, en el período gestacional definido en el primer programa de diagnóstico prenatal. El cribado incluye 4 marcadores y se denomina cuádruple test: AFP, f β -hCG, uE3 e inhibina-A.

6. El cálculo del índice de riesgo se realiza teniendo en cuenta los datos obtenidos de la determinación de los marcadores bioquímicos y los resultados de la ecografía de la translucidez nucal. Los marcadores mencionados tienen que ajustarse por unos factores de corrección: peso materno, tabaquismo, determinantes del grupo racial-étnico de la madre y diabetes mellitus insulino dependiente. El punto de corte se ha consensuado en 1/250. De esta manera se obtienen dos posibilidades de resultado:

- Riesgo elevado ($\geq 1/250$): el laboratorio de referencia debe informar con urgencia al profesional sanitario en un plazo máximo de 48 h. desde la extracción.
- Riesgo bajo ($< 1/250$) el plazo puede ampliarse hasta los 5 días. Para emitir este resultado, se utilizará cualquier sistema que garantice la confidencialidad de la gestante.

7. Esta estrategia de cribado presenta una serie de ventajas:

- Buena sensibilidad (entre 80- 90% ajustada por una tasa de falsos positivos del 5%)
- Precocidad en la detección
- Posibilidad de aplicación de técnicas invasivas más precoces como la biopsia corial

Figura 1. Cribado de primer trimestre en 1 tiempo

LABORATORIO

OBSTETRA-MATRONA

ECOGRAFISTA

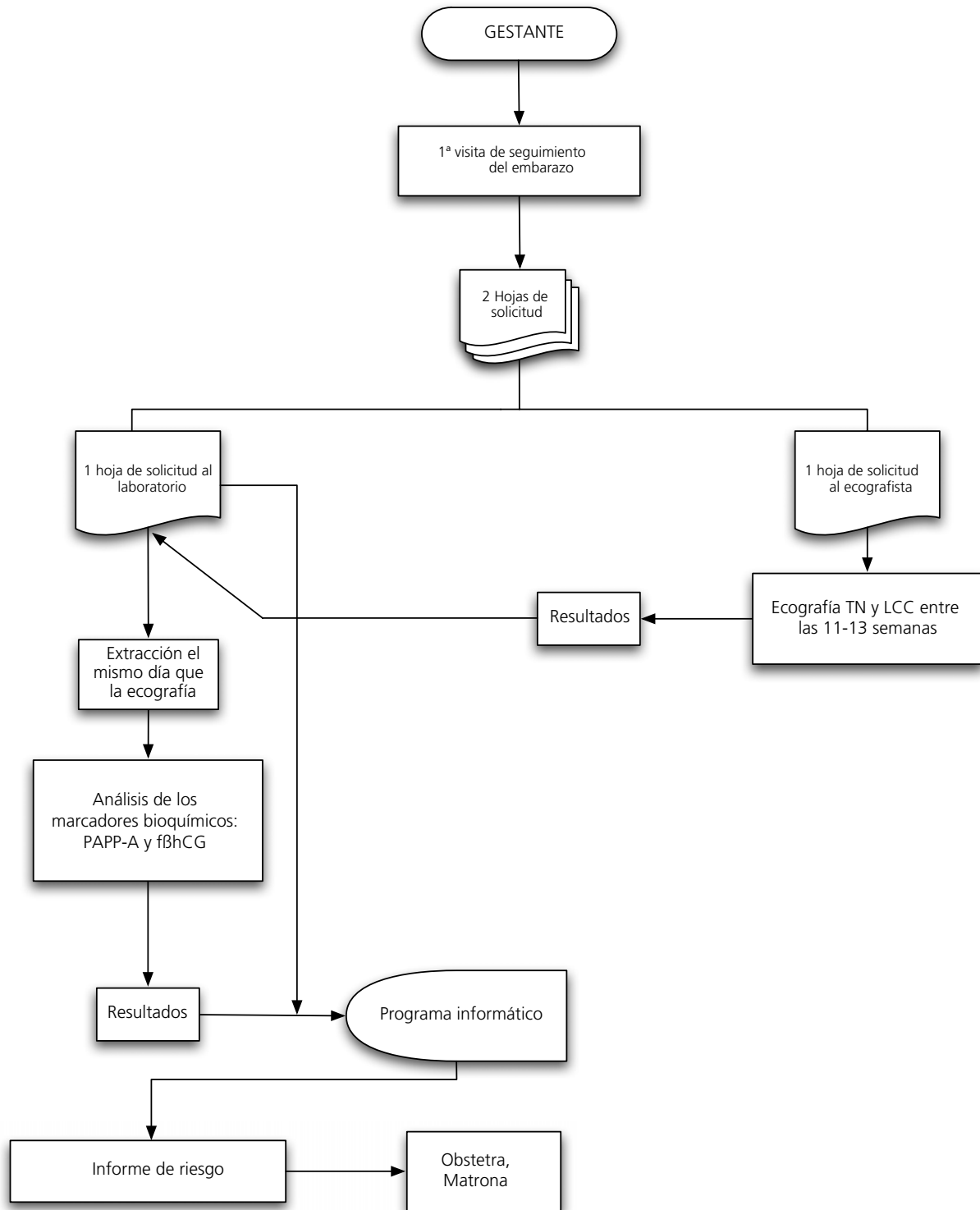
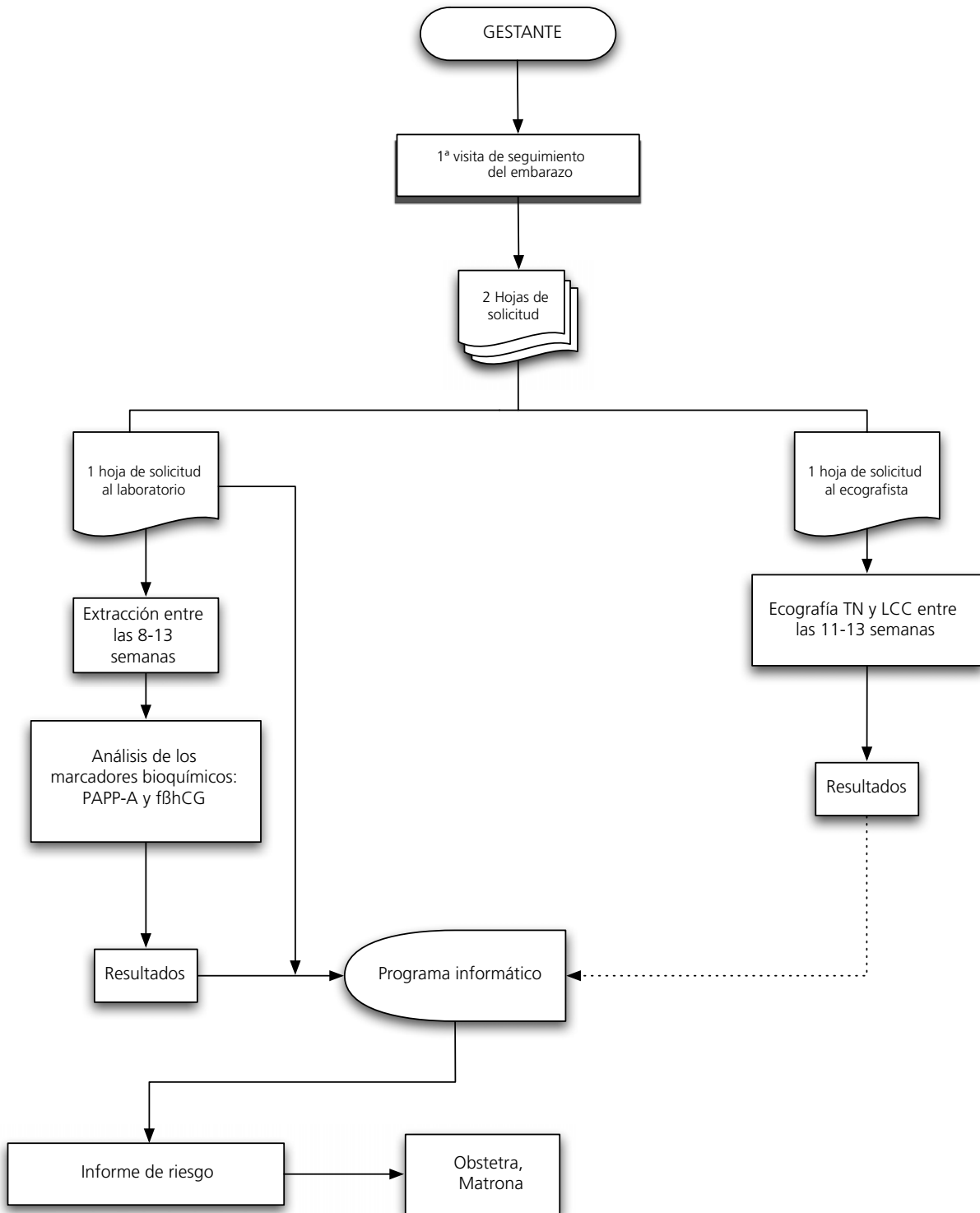


Figura 2. Cribado de primer trimestre en 2 tiempos

LABORATORIO

OBSTETRA-MATRONA

ECOGRAFISTA



Técnicas ecográficas para el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas



Ecografía de primer trimestre

1. La ecografía de primer trimestre tiene un papel de gran importancia, ya que la translucidez nucal (TN) se incorpora como un marcador ecográfico en la estimación del riesgo del síndrome de Down.
2. Será realizada por un ecografista acreditado.
3. El equipo ecográfico que se utilizará en la ecografía de primer trimestre deberá ser de gama media-alta, y deberá disponer de la posibilidad de recuperar imágenes previas (cine-loop) y de tomar medidas con una precisión de décimas de milímetro. El tiempo de exploración asignado en la programación debe ser de unos 15 minutos.
4. La TN se mide siguiendo las pautas establecidas por la Fetal Medicine Foundation (www.fetalmedicine.com).
5. Después de la ecografía se comunicarán los datos ecográficos al laboratorio de bioquímica, para el cálculo del riesgo de trisomía 21 y 18. Las gestaciones con una TN superior al percentil 99º o superior a 3,5 mm que tengan un cariotipo normal o no dispongan de estudio citogenético deberán entrar en el protocolo de "TN aumentada y cariotipo normal" en el que se hará:
 - a) Una ecografía morfológica extensa precoz y ecocardiografía fetal precoz para descartar una cardiopatía a las 13-14 semanas.
 - b) Una revaloración del caso a las 20 semanas y medida del pliego nucal.

Ecografía morfológica de las 18-21 semanas

1. El objetivo principal de la ecografía morfológica de 18-21 semanas es el estudio de la anatomía fetal, aunque también se realiza una biometría fetal y se pueden valorar los marcadores de cromosomopatía.
2. El estudio de la biometría fetal para poder evaluar el crecimiento y la concordancia con la edad gestacional, así como el estudio anatómico de cada uno de los órganos y sistemas fetales, se llevará a cabo siguiendo las recomendaciones de la sección de ecografía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SESEGO).
3. El descubrimiento de una anomalía estructural, a causa de su posible asociación con alteraciones cromosómicas, hará que sea recomendable la obtención de un cariotipo fetal, mediante amniocentesis o cordocentesis.
4. Los marcadores de cromosomopatías de segundo trimestre a considerar serán los siguientes:
 - edema nucal igual o superior a 6 mm
 - hiperrefringencia intestinal (refringencia igual o superior a la de la columna)
 - fémur corto (< percentil 5)
 - ectasia piélica
 - foco ecogénico intracardíaco
5. Estos marcadores ecográficos en presentación aislada no constituyen indicación de estudio citogenético, sino que se recomienda modificar el riesgo estimado previamente (cribado de primer o segundo trimestre o de la edad materna) mediante las *likelihood ratios* o razones de probabilidad positivas y negativas correspondientes a los marcadores presentes y ausentes respectivamente.

Procedimientos invasivos y diagnóstico de anomalías cromosómicas



El estudio del cariotipo puede realizarse en diferentes muestras de origen fetal, líquido amniótico, vellosidad corial o sangre fetal, obtenidas mediante las técnicas correspondientes: amniocentesis, biopsia de corion y cordocentesis.

Amniocentesis

1. Consiste en la extracción de líquido amniótico mediante una punción percutánea del abdomen materno hasta el saco amniótico para obtener células de origen fetal aptas para el estudio citogenético.
2. Puede realizarse con seguridad a partir de las 15 semanas.
3. El riesgo de pérdida gestacional asociado a la amniocentesis es del 1%.
4. En el contexto de cribado del síndrome de Down, la amniocentesis se realiza si se ha obtenido un resultado de alto riesgo en el cribado de primer o segundo trimestre.

Cordocentesis

1. En la cordocentesis se obtiene sangre fetal a partir de una punción percutánea materna dirigida al cordón umbilical para obtener células aptas para el cariotipo.
2. Tiene un riesgo de aborto del 2%.
3. No se puede realizar antes de las 18-19 semanas.
4. Se utiliza en los descubrimientos de anomalía fetal en la ecografía de las 20 semanas. Excepcionalmente se puede practicar en mujeres de edad avanzada que llegan tarde a cualquier tipo de cribado de primer o segundo trimestre.

Biopsia corial

1. Obtención de vellosidades coriales para la realización de análisis citogenético o molecular.
2. Puede realizarse con seguridad a partir de las 10 semanas de gestación.
3. Se puede aplicar a todas las gestantes con cribado positivo de primer trimestre.
4. El riesgo de aborto se sitúa entre el 1 y el 2%.
5. La práctica de una biopsia corial puede incrementar los valores de la alfafoproteína (AFP) en suero materno y se recomienda esperar un mínimo de 2 semanas para la determinación sérica de la AFP.

Software para el cribado de aneuploidías y defectos del tubo neural (DTN) en el primer y segundo trimestre del embarazo

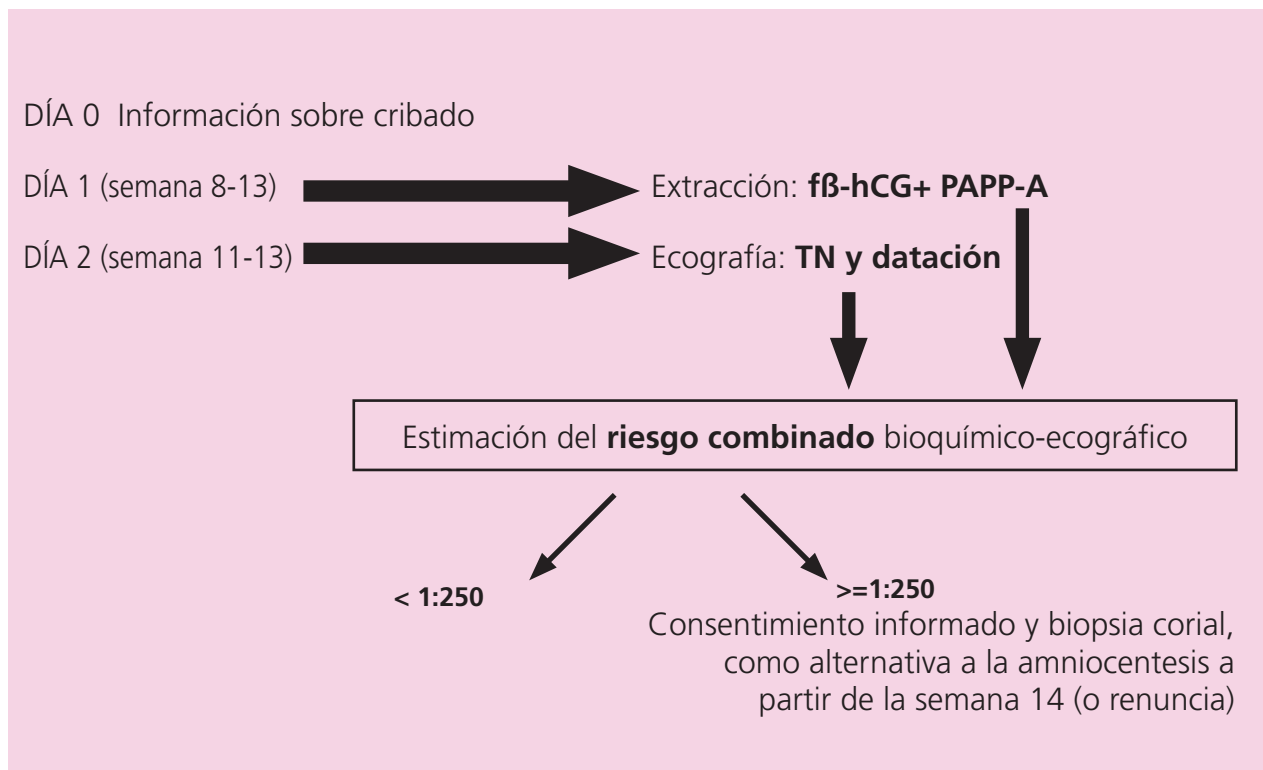
1. La estimación del riesgo que una embarazada sea portadora de un feto afecto de trisomía 21 ó 18 se lleva a cabo una vez se han determinado los valores de los marcadores bioquímicos y ecográficos mediante un software "ad hoc".
2. La necesidad de establecer unas condiciones exigibles para el software está justificada por la amplia variabilidad que se observa en los resultados obtenidos con los diferentes software disponibles.
3. El cálculo del riesgo se basa en la modificación del riesgo a priori de una determinada trisomía definido por la edad materna, así como por las *likelihood ratios* (verosimilitud) derivadas de los valores de los marcadores utilizados y que resultará en un riesgo a posteriori. La *likelihood ratio* nos informa sobre la probabilidad de que se trate de una gestación afecta, más que de una no afecta, y se calcula mediante unas fórmulas matemáticas que combinan los valores de los diferentes marcadores.
4. Los factores que afectan el valor atribuido al riesgo a priori son: la edad materna, la edad gestacional, la gestación previa afecta y las técnicas de reproducción asistida con donación de ovocitos.
5. Los software deben poder ajustar los valores de cada uno de los marcadores mediante factores de corrección que compensen por los efectos que determinadas circunstancias maternas, como por ejemplo el peso materno, determinados grupos raciales o étnicos, el tabaquismo, la diabetes insulino dependiente, etc. tienen sobre el cálculo de riesgo.

Información, consejo y aspectos éticos y legales en el diagnóstico prenatal



1. Todas las gestantes tienen derecho a una información objetiva y clara sobre el riesgo de defecto congénito y sobre las posibilidades actuales de las técnicas de diagnóstico prenatal.
2. La información sobre las técnicas actuales de diagnóstico prenatal debe incluir sus indicaciones y sus riesgos específicos, así como sus posibles alternativas.
3. Las mujeres deben firmar un consentimiento informado de participar en el programa de cribado.
4. El profesional sanitario debe estar suficientemente preparado para poder ejecutar aquellas pruebas de manera que los riesgos para la madre y el feto no exceda los valores máximos aportados estadísticamente.
5. Todas las mujeres deben ser informadas del resultado del test del cribado. Las que tengan un resultado positivo deben poder acceder a un profesional entrenado para discutir los siguientes pasos del proceso de diagnóstico prenatal.
6. Una vez recibida la información sobre el resultado de la prueba de cribado y sobre las características de las pruebas invasivas, todas las mujeres deben firmar un consentimiento informado de aceptación o rechazo de las mencionadas pruebas invasivas.
7. En caso de detectar alguna alteración congénita fetal, el profesional sanitario debe informar a la mujer/pareja del pronóstico de esta alteración. Debe informar adecuadamente y con todo el respeto a la mujer/pareja sobre las posibilidades que les ofrece el servicio sanitario en relación con la continuidad del embarazo, o la interrupción de la gestación de acuerdo con los supuestos previstos por la ley (Ley orgánica de 5 de julio de 1985 (9/85))
8. En caso de que la mujer se decida por la interrupción de la gestación, se le tendrá que facilitar toda la información necesaria para el correcto consentimiento informado, que deberá formalizarse por escrito. Con carácter general, esta actuación la llevará a cabo el mismo centro sanitario que realiza la prueba invasiva. Excepcionalmente, en el caso de que el mencionado centro sanitario no la lleve a cabo, la actuación la llevará a cabo el centro sanitario determinado de acuerdo con los criterios de derivación y resolución de estos flujos establecidos por el Departamento de Salud y el CatSalut. En este caso el centro sanitario de origen, el que realiza la prueba invasiva, llevará a cabo la gestión de la visita y el seguimiento de la resolución del flujo por parte del centro de destino. El centro de destino informará al centro de origen de la resolución del flujo.

Algoritmo del cribado de primer trimestre



Para poder determinar el correcto funcionamiento de la aplicación del protocolo y el impacto del programa de diagnóstico prenatal en términos de salud, se ha diseñado una serie de indicadores de proceso y resultados que se calcularán a partir de las variables recogidas en la “Base de datos del registro del cribado de aneuploidías y defectos de tubo neural” así como del registro del CMBDHA (CatSalut), del registro de interrupción voluntaria del embarazo (DGRS) y del registro de nacimientos (DGSP)

1. Indicadores de proceso (periodicidad anual)

- Cobertura total del cribado

Núm. de mujeres que realizan el cribado / Total de embarazos

- Cobertura de cribado de primer trimestre

Núm. de mujeres que realizan el cribado antes de la semana 14/ Total de embarazos

- Cobertura de cribado de segundo trimestre

Núm. de mujeres que realizan el cribado después de la semana 14/ Total de embarazos

2. Indicadores de resultado (periodicidad anual)

De la prueba

- Porcentaje de mujeres gestantes con resultado de alto riesgo

Núm. de mujeres con resultado positivo (alto riesgo) / Núm. de mujeres cribadas

- Porcentaje de mujeres gestantes con resultado de bajo riesgo

Núm. de mujeres con resultado negativo (bajo riesgo) / Núm. de mujeres cribadas

- Porcentaje de mujeres de alto riesgo que realizan la prueba invasiva

Núm. de mujeres que realizan pruebas invasivas / Total de mujeres con resultado de alto riesgo

- Sensibilidad (VP/ VP+FN)*

Probabilidad de que para un embarazo con síndrome de Down se obtenga un resultado de alto riesgo en la prueba de cribado

- Especificidad (VN/ VN+FP)*

Probabilidad de que para un embarazo sin síndrome de Down se obtenga un resultado de bajo riesgo en la prueba de cribado

- Valor predictivo positivo (VP/ VP+FP)*

Probabilidad de que si el test es de alto riesgo, el feto realmente tenga síndrome de Down

*En los casos de poder cerrar todo el seguimiento perinatal

- Valor predictivo negativo (VN/VN+FN)*

Probabilidad de que si el test es de bajo riesgo, el feto no tenga síndrome de Down

Del programa de cribado

- Porcentaje de interrupciones de la gestación (IG) por síndrome de Down sobre el total de embarazos afectados por síndrome de Down (por 100)

$$\frac{\text{Núm. de IG por síndrome de Down}}{(\text{Núm. de nacidos vivos con síndrome de Down} + \text{IG por síndrome de Down})}$$

- Tasa de Síndrome de Down (por 1.000)

$$\frac{(\text{Núm. de nacidos vivos por síndrome de Down} + \text{Núm. de IG por síndrome de Down})}{(\text{Núm. de embarazos totales})}$$

*En los casos de poder cerrar todo el seguimiento perinatal

Bibliografía

1. Antecedentes

Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. Clinical guideline 6. London, National Institute for Clinical Excellence, 2003

Armelles M, Prats R, Salleras LI. *Programa d'anomalies congènites a Catalunya.* Barcelona: Direcció General de Salut Pública, 1998 (inédito)

Borrell A, Casals E, Fortuny A, Farre MT, Gonce A, Sanchez A, Soler A, Cararach V, Vanrell JA. *First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study.* Prenat Diagn 2004;14:541-545.

Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio A, Cararach V, Fortuny A. *Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy.* Prenat Diagn 2003;23:921-926.

Comas C, Torrents M, Muñoz A, Antolin E, Figueras F, Ehevarria M. *Measurement of nuchal translucency as a single strategy in trisomy 21 screening: Should we use any other marker?* Obstet Gynecol 2002;100:648-654.

Connor M, Ferguson-Smith M. *Essential Medical Genetics (5th edition).* Blackwell Science. Oxford, 1997.

Estrada MD, Sánchez E, Aymerich M. *Programes de detecció prenatal de la síndrome de Down a Espanya.* Informatiu Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques 2003; 30: 7-9.

Fortuny A, Farre MT, Borrell A, Casals E, Mercade I, Seres A, Cararach V. *Cribado bioquímico y ecográfico de aneuploidia fetal en el segundo trimestre de la gestacion.* Progr Obstet Ginecol 2004; 47:257-263

International Down's Syndrome Screening Group. *(IDSSG) Position Statement.* Down's Syndrome News. London. 2004. 11, 16. www.leeds.ac.uk/idssg/position%20statement.htm

Jané M, Prats R, Plasència A. *Indicadors de salut materno-infantil de Catalunya 2003-2005.* Barcelona: Direcció General de Salut Pública, 2008.

Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R et al. *First-trimester or second-trimester screening or both for Down's Syndrome.* N Engl J Med 2005;353:2001-11.

Neilson JP. *Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy.* The Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 4. Art. No.: CD000182. DOI: 10.1002/14651858.CD000182

On-line Mendelian inheritance in Man (OMIM) www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html

Prats R, Armelles M, Salleras L, Fortuny A. *Catalonia: The effect of the screening and prenatal diagnosis program on Down's syndrome trends.* Down's Syndrome Screening News 2002;9: 32-33.

Protocol de seguiment de l'embaràs. Segona edició revisada. Barcelona: Direcció General de Salut Pública, 2005

Registre de Defectes Congènits de la Ciutat de Barcelona. Informe anual 2003. Agència de Salut Pública. Consorci Sanitari de Barcelona. www.aspb.es/quefem/docs/REDCB_informe2003.pdf

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaidis KH. *UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation.* Lancet 1998;351:343-346

Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. *Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic. A review of three years prospective experience.* Br J Obstet Gynecol 2003;110:281-286

UK National Screening Committee. *National Down's Syndrome Screening Programme for England. A hand book for staff.* UK National Screening Committee. National Screening Programmes Directorate. ISBN 09543684-1-X 2004.

Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, Canick JA. *Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy.* Br Med J 1988;297:883-7.

Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. *2003 a Antenatal screening for Down's Syndrome with the quadruple test.* Lancet 2003;361:835-36

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. *2003 b First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS).* J Med Screen 2003;10:56-104.

2. Técnicas de laboratorio para el cribado del síndrome de Down y de los defectos del tubo neural

Antenatal screening –working standards incorporating those for the National Down Syndrome screening programme for England. Laboratory Standards for Down Syndrome Serum Screening. NHS. UK National Screening Committee. January 2003.

Benn PA, Fang M, Egan JF, Home D, Collins R. *Incorporation of Inhibin-A in Second-Trimester Screening for Down Syndrome.* Obstetrics and Gynecology 2003; 101(3): 451-454.

Erickson JA, Ashwood ER, Gin CA. *Evaluation of a dimeric Inhibin-A assay for assessing fetal Down Syndrome.* Arch Pathol Lab Med 2004; 128(4):415-420.

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

Lambert-Messerlian GM, Canick JA. *Clinical application of Inhibin A measurement: prenatal serum screening for Down Syndrome.* Seminars in reproductive medicine 2004; 22: 235-242.

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

MacRae AR, Gardner HA, Allen LC, Tokmakejian S, Lepage N. *Outcome validation of the Beckman Coulter Access Analyzer in second trimestre Down syndrome serum screening application.* Clin Chem 2003; 49: 69-76

Massé J, Summers A, Cherian G, Forest JC. *Transportation of Maternal Serum Specimens for Screening for Chromosomal Aneuploidies: Effect of Seasonal Variations, Distance, and Freezing on the Stability of the Biological Markers.* Clin Bioch 2000;33:273-7

Mc Gregor JA, Hastings C, Roberts T, Barrett J. *Diurnal variation in saliva estriol level during pregnancy: a pilot study.* Am J Obstet Gynecol 1999; 180 (1S-III): 223S-225S

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

Nicolaides KH. *Nuchal translucency and other first-trimester sono-graphic markers of chromosomal abnormalities.* Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 45-67

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

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

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

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 Technol Assess* 2003; 7 (11): 1-77

Wapner R, Thom E, Simpson JL et al. *for the First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group: First trimester screening for trisomies 21 and 18*. *N Eng J Med* 2003; 349 (15): 1405-1413

3. Técnicas ecográficas para el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. *The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester*. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087-1096.

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

Nicolaidis KH, Shawwa L, Brizot M, Snijders RJ. *Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3:56-59.

Nicolaidis KH. *Screening for chromosomal defects*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 313-321.

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. *Isolated sonographic markers for detection of fetal down syndrome in the second trimester of pregnancy*. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053-1063.

Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Williams MA. *Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: description of the method and analysis of 142 cases*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:8-14.

Robinson HP, Fleming JEE. *A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements*. *Br J Obstet Gynecol* 1975;82:702-710.

Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. *Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis*. *JAMA* 2001; 285:1044-1055.

4. Procedimientos invasivos y diagnóstico de anomalías cromosómicas

ACMG/ASHG statement. *Test and Technology Transfer Committee. Technical and clinical assessment of fluorescence in situ hybridization: An ACMG/ASHG position statement. I. Technical considerations*. *Genetics in Medicine* 2000; 2(6):356-361

American College of Medical Genetics. *Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories 3rd edition, updated November 2003 (www.acmg.net)*

Borrell A, Fortuny A, Lázaro L, Costa D, Serés A, Pappa S et al. *First-trimester transcervical chorionic villus sampling by biopsy forceps versus mid-trimester amniocentesis. A randomised controlled trial project*. *Prenatal Diagnosis* 1999; 19:1138-42

Council of Regional Networks for Genetic Services: *Guidelines for Clinical Genetic Services for the Public's Health*. 1st edition, 1999

ECA *Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance- Quality Guidelines and Standards for Cytogenetic Laboratories, 2005* (www. biologia.uniba.it/eca)

Fortuny A. *Diagnóstico prenatal: concepción multidisciplinaria, aplicación racional de recursos y formación del especialista*. Prog Obst Ginecol 1996;39(10): 711-719

Grimshaw GM, Szczepura A, Hultén M, Mc Donald F, Nevin NC, Sutton F and Dhanjal S. *Evaluation of molecular tests for prenatal diagnosis of chromosome abnormalities*. Health Technology Assessment 2003; Vol. 7: No. 10

Guías para el estudio citogenético en líquido amniótico / en vellosidades coriales. (Documentos, Guías del Grupo de Barcelona)

Jenkins TM, Scinscione AC, Wapner RJ, Sarto GE. *Training in chorionic villus sampling: limited experience for US fellows*. Am J Obstet Gynecol 2004;191:1288-90

National Pathology accreditation advisory council: Guidelines for cytogenetics laboratories. Commonwealth of Australia, 2001

Ramos C, Gabarrón J. *Normas y principios generales para los laboratorios de Citogenética Clínica y Diagnóstico Prenatal*. Progresos en diagnóstico prenatal 1996, 8:255-261

Recommendations and protocols for prenatal diagnosis. Report of the European Study Group on Prenatal Diagnosis. Prenat Neonat Med 1999;4(3):186-201

Stranc LC, Evans JA, Hamerton JL. *Chorionic villus sampling and amniocentesis for prenatal diagnosis*. Lancet 1997;349:711-14

Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *QF-PCR in fetal diagnosis of chromosomal abnormalities, 2004*

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

5. Software para el cribado de aneuploidías y defectos del tubo neural (DTN) en el primer y segundo trimestre del embarazo

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

Cuckle HS, Arbusova S. *Multimarker serum screening for chromosomal abnormalities. a, Genetic disorders and the fetus*. Ed. Milunsky, A. Quinta edición. 2004 pág. 795-835.

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

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

NHS. *National Down's Syndrome Screening Programme for England. National Specification for Risk Calculation Software and Guidance on Implementation*. <http://www.nelh.nhs.uk/screening/> Octubre 2004.

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

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

Robinson HP, Fleming JE. *A critical evaluation of sonar crown rump length measurements*. BJOG 1975;82:702-10.

6. Información, consejo y aspectos éticos y legales en el diagnóstico prenatal

Arroyo, L. *La indicación eugenésica en estudios de Derecho Penal. En homenaje al profesor Luís Jiménez de Asúa*. Revista de la Facultad de Derecho de la Universidad Complutense, 1986

Beauchamp TL, McCullough LB. *Ética Médica*. Barcelona: Labor, 1987

Carrera JM. *Bioethical aspects of ultrasonographic and invasive prenatal diagnosis*. In: JM. Carrera, FA Chevernak and A. Kurjak. *Controversies in Perinatal Medicine*. London: Parthenon, 2003 (p. 282-288)

Carrera JM. *Conflicto éticos en relación con las técnicas invasivas de Diagnóstico Prenatal*. Prog Diag Prenat. 1998;10: 1-2

CatSalut. Instrucción 07/2008. Programa de diagnóstico prenatal de anomalías congénitas fetales en Catalunya

Chasek, SJ, Skupki DW, Mc Cullough L.B. Chevernak FA. *Ethical Dimensions of nuchal translucency screening*. In: JM. Carrera, FA Chevernak and A. Kurjak. *Controversies in Perinatal Medicine*. London: Parthenon, 2003 (p. 289-295)

Chevernak FA, McCullough LB. *Clinical Guides to preventing ethical conflicts between pregnant woman and their physicians*. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 303-7

Chevernak FA, McCullough LB. *The fetus as a patient: implications for a directive versus non directive counselling for fetal benefit*. Fetal Diag Ther 1991;6:93-100

Comité de Bioética de la SEGO. *Aspectos Bioéticos de las técnicas de diagnóstico prenatal*. Prog Diag Prenat 1998; 10:579-586.

Palacios, M. *Diagnóstico Prenatal: aspectos legales*. Prog Diag Prenat 1991: 3: 167-183.

Romeo Casabona CM: *Aspectos específicos de la información en relación con los análisis genéticos y con las enfermedades transmisibles*. Prog Diag. Prenat 1997; 9: 522-547.

