

DOCUMENTO DE CONSENSO PARA EL DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA POBLACIONAL DE CRIBADO PRENATAL DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN EL SNS

Grupo de trabajo del programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas 2026



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD

Elaboración y revisión del documento

Grupo de trabajo del Programa de Cribado prenatal de anomalías cromosómicas

Ministerio de Sanidad

Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud

Subdirección General de Promoción, Prevención y Equidad en Salud

Unidad de Programas de Cribado Poblacional

Manuela Blanco Pérez

Rosa Soledad Díaz García

Comunidades y Ciudades Autónomas

Comunidad Autónoma de Andalucía

Isabel Fernández Román

Antonio Miguel Poyatos Andújar

Comunidad Autónoma de Aragón

Alicia del Cura Bilbao

Diego Lerma Puertas

Jara Pascual Mancho

Principado de Asturias

Belén Prieto García

Comunidad Autónoma de Canarias

Yaiza Schamann Pérez

Comunidad Autónoma de Cantabria

Begoña Porras González

María Teresa Escudero Martín

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

Jose Ramon Martínez Fernández

María Jose Ruiz Pérez

Esther Vanessa Aguilar Galán

Comunidad Autónoma de Castilla y León

Rosa María Lobo Valentín

Javier Martínez-Guisasola Campa

Juan Carlos Villa Caballero

Comunidad Autónoma de Extremadura

Mercedes García Reina

M^a José Macías Ortiz

Comunidad Autónoma de Galicia

Ramón Vizoso Villares

Comunidad Autónoma Illes Balears

Celia Personat Labrador

Margarita Gaya Janer

Rosa Maria Ruiz de Gopegui Valero

Comunidad Autónoma de La Rioja

José Félix García Fernández

Comunidad de Madrid

M^a Vicenta Labrador Cañadas

Carolina Lozano Serrano

Mirtha Maguiña Guzmán

Región de Murcia

Isabel López Expósito

Catalina de Paco Matallana

Comunidad Foral de Navarra

María Ederra Sanz

Comunidad Autónoma del País Vasco

Isabel Portillo Villares

María Josefa Belar Ortega

María Isabel Idígoras Rubio

Comunitat Valenciana

M^a Desamparados Garcés Sánchez

Emilia M^a Banqueri Guerrero

Rosa Mas Pons

Ciudad Autónoma de Ceuta

Ninoska Zulamith López Berrios

Expertas externas

M^a del Mar Gil Mira

Belén Santacruz Martín

Revisión del documento

Ponencia de cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública

Ministerio de Sanidad

Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud

Subdirección General de Promoción, Prevención y Equidad en Salud

Estefanía García Camiño

Unidad de Programas de cribado poblacional

Rosa Soledad Díaz García

Sonia Vicente Gutiérrez

Manuela Blanco Pérez

Ana Fernández Jiménez

Laura Santos Rangel

Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Subdirección General de Cartera de Servicios del SNS y Fondos de Compensación

María Luisa Vicente Saiz

Ministerio del Interior

Secretaría General de Instituciones Penitenciarias

Enrique Acín García

Comunidades y Ciudades Autónomas

Comunidad Autónoma de Andalucía

Ignacio Sánchez-Barranco Vallejo

Comunidad Autónoma de Aragón

Carmen Malo Aznar

Principado de Asturias

Matilde Sánchez Fernández

Comunidad Autónoma de Canarias

Mariola de la Vega Prieto

María José García Mérida

Comunidad Autónoma de Cantabria

Begoña Porras González

Comunidad Autónoma de Castilla-La

Mancha

José Ramón Martínez Fernández

María José Ruiz

Comunidad Autónoma de Castilla y León

María Teresa Jiménez López

Comunidad Autónoma de Cataluña

Blanca Prats Viedma

Comunidad Autónoma de Extremadura

Mercedes García Reina

M^a José Macías Ortiz

Comunidad Autónoma de Galicia

Ángel Gómez Amorín

Comunidad Autónoma Illes Balears

Celia Personat Labrador

Guillem Artigues Vives

Comunidad Autónoma de La Rioja

Yolanda Ruiz del Prado

Enrique Ramalle Gomara

Comunidad de Madrid

María Vicenta Labrador Cañadas

Región de Murcia

María Rosa Ros Bullón

Comunidad Foral de Navarra

María Ederra Sanz

Comunidad Autónoma del País Vasco

Jon Iñaki Álvarez Uriarte

Comunitat Valenciana

Eva Molina Periz

Ciudad Autónoma de Ceuta

Ninoska Zulamith López Berrios

Isabel Espejo Pérez

Ciudad Autónoma de Melilla

Luisa Hermoso Castro

Ministerio de Sanidad-INGESA

Teresa García Ortiz

Sociedades científicas

Asociación Española de Diagnóstico Prenatal (AEDP)

Javier Suela Rubio

Antoni Borrell Vilaseca

Cristina González González

Asociación Española de Genética Humana (AEGH)

Encarna Guillén Navarro

Belén Gil Fournier

Francisco Javier Fernández Martínez

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)

Francisca Sonia Molina García

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEMEDLAB)

Carla Ramírez Ruiz

Paula Argente del Castillo Rodríguez

Asociaciones de pacientes y familias

DOWN ESPAÑA

José María Borrel Martínez

Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)

Juan Carrión Tudela

Isabel Motero Vázquez

Patricia Arias Torneiro

Revisión y aprobación del documento

Ponencia de Cribado Poblacional: 19 de mayo de 2026

Comisión de Salud Pública: 11 de junio de 2026

La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización

Referencia sugerida:

Grupo de trabajo del programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Documento de consenso para el desarrollo e implementación del programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas en el SNS. Ministerio de Sanidad, 2026.

ÍNDICE

ACRÓNIMOS.....	5
INTRODUCCIÓN	7
1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	7
1.1 Antecedentes.....	9
1.2 Justificación	10
2. OBJETIVO DEL DOCUMENTO	11
3. METODOLOGÍA DE TRABAJO	11
REQUISITOS Y RECOMENDACIONES PARA EL DESARROLLO DEL PROGRAMA DE CRIBADO PRENATAL DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS	11
1. ORGANIZACIÓN Y COORDINACIÓN DEL PROGRAMA.....	11
2. POBLACIÓN.....	12
2.1. Población diana	12
2.2. Población elegible.....	13
2.3. Población participante.....	14
3. INFORMACIÓN SOBRE EL PROGRAMA.....	14
4. CONSENTIMIENTO INFORMADO	15
5. PRUEBAS DE CRIBADO	16
5.1. Tipo de prueba de cribado	17
5.2. Realización de la prueba de cribado.....	22
5.3. Interpretación de los resultados de las pruebas de cribado	25
5.4. Conducta ante los resultados de las pruebas de cribado.....	27
5.5. Comunicación de los resultados.....	29
5.6. Pérdida de casos en el seguimiento	31
6. CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA	32
6.1. Biopsia corial.....	32
6.2. Amniocentesis	33
6.3. Pruebas genéticas.....	34
7. CONSULTA PRECONCEPCIONAL	37
8. EVALUACIÓN DEL PROGRAMA	38
ANEXOS	40
BIBLIOGRAFÍA	46

ACRÓNIMOS

ACMG:	Colegio Americano de Genética Médica y Genómica
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
ADN-ic:	ADN libre circulante
Array-CGH:	Microarray de hibridación genómica comparada (Comparative Genomic Hybridization)
BC:	Biopsia corial
β-hCG libre:	Fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana
CA:	Comunidad y/o ciudad autónoma
CCAA:	Comunidades y ciudades autónomas
CCPT:	Cribado combinado del primer trimestre
CE:	Conformidad europea (Conformité Européenne)
CNV:	Variación en el número de copias (Copy Number Variations)
ECEMC:	Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas
EG:	Edad gestacional
EUROCAT:	Vigilancia europea de anomalías congénitas (European Surveillance of Congenital Anomalies)
FF:	Fracción fetal
FISH:	Hibridación in situ fluorescente (Fluorescence In Situ Hybridization)
FIV:	Fecundación in vitro
FMF:	Fetal Medicine Foundation
IMC:	Índice de masa corporal
IR:	Índice de riesgo
LCC:	Longitud craneocaudal
MoM:	Múltiplos de la mediana
PAPP-A:	Proteína plasmática A asociada al embarazo (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A)
QF-PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa fluorescente cuantitativa (Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction)
RedETS:	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RCR:	Replicación en círculo rodante (Rolling Circle Replication)

SEGO:	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SG:	Semana/s de gestación
SNP:	Polimorfismo de nucleótido único (Single Nucleotide Polymorphism)
SNS:	Sistema Nacional de Salud
SNV:	Variante de nucleótido sencillo (Single Nucleotide Variant)
STR:	Repeticiones cortas en tándem (Short Tandem Repeats)
TFP:	Tasa de falsos positivos
TN:	Translucencia nugal
TD:	Tasa de detección
TPNI:	Test prenatal no invasivo
T13:	Trisomía 13
T18:	Trisomía 18
T21:	Trisomía 21
VPN:	Valor predictivo negativo
VPP:	Valor predictivo positivo

INTRODUCCIÓN

1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

El programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas es un programa preventivo-asistencial esencial de Salud Pública orientado a la mejora de los resultados en salud y a la optimización del uso de recursos sanitarios en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Es una actividad dirigida a la detección precoz de determinadas alteraciones cromosómicas fetales durante la gestación, que permitirá llevar a cabo las medidas preventivas y terapéuticas adecuadas. Además, contribuye a aumentar la autonomía de la gestante* y su pareja, cuando proceda, facilitando la toma de decisiones informadas sobre su proceso reproductivo y de atención durante el embarazo.

Este proceso permite identificar las anomalías cromosómicas más frecuentes, como la trisomía 21 (T21 o Síndrome de Down), la trisomía 18 (T18 o Síndrome de Edwards) y la trisomía 13 (T13 o Síndrome de Patau), proporcionando información esencial para orientar el manejo clínico durante la gestación y el asesoramiento a las gestantes y sus familias.

Las anomalías cromosómicas son una causa importante de muerte perinatal y discapacidad en la infancia¹, representando un importante problema de salud pública. Estas alteraciones se detectan en aproximadamente el 0,5-0,7 % de los fetos y son responsables del 12-14 % de los defectos congénitos². Las anomalías cromosómicas pueden ser de tipo numérico o estructural y pueden afectar tanto a los autosomas como a los cromosomas sexuales, provocando un desequilibrio genómico.

La estimación de la prevalencia de anomalías cromosómicas resulta metodológicamente compleja, ya que, en muchos casos, las anomalías son tan severas que condicionan una elevada tasa de pérdida gestacional en las primeras semanas del embarazo, implicando así una prevalencia real mayor en el primer trimestre. Por ello, para su cálculo preciso, sería necesario conocer no solo el número de nacidos vivos, sino también el número de abortos inducidos, muertes fetales y, especialmente, las pérdidas gestacionales, sobre las cuales resulta difícil obtener información fiable y completa. Como consecuencia de esta pérdida temprana y de las limitaciones en el registro de datos, la prevalencia observada en recién nacidos vivos se reduce notablemente.

En este contexto, la prevalencia estimada de las anomalías cromosómicas de tipo numérico o aneuploidías fetales en la población general es de aproximadamente 9 por cada 1.000 nacidos vivos, según recoge el informe “Cribado prenatal para la detección del síndrome de Down mediante el análisis de ADN fetal en sangre materna” de la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS)³. Las trisomías 21, 18 y 13 son los trastornos cromosómicos más comunes en recién nacidos, siendo la T21 la más frecuente.

Según este informe, en la revisión realizada por la red EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies), la prevalencia de recién nacidos con T21 es aproximadamente de 1 por cada 1.000 nacimientos, correspondiendo la mitad de los casos a mujeres de más de 35 años. Por su parte, Orphanet⁴ recoge estimaciones más amplias (1/400–1/3000 nacidos vivos), lo que refleja la influencia de las diferencias metodológicas, la heterogeneidad de las fuentes y

* A lo largo de este documento, se utilizará el término “gestante” para hacer referencia a todas las personas embarazadas, con independencia de su identidad de género.

contextos analizados, así como el impacto del diagnóstico prenatal en las estimaciones disponibles.

En España, aunque no se dispone de una cifra única y homogénea a nivel nacional en los últimos años, los datos procedentes del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), dependiente del Instituto de Salud Carlos III, muestran una tendencia descendente en la prevalencia de T21 en nacidos vivos en las últimas décadas.

La segunda aneuploidía más frecuente es la T18, con una prevalencia estimada en la revisión de la red EUROCAT de 1 por cada 6.000 nacidos vivos. Según Orphanet su incidencia se estima entre 1/6.000 y 1/8.000 nacimientos, siendo la tasa de supervivencia entre los nacidos vivos con T18 mayor en mujeres que en hombres (con una razón de prevalencia de 3:1).

La T13 es una anomalía cromosómica poco frecuente, con una incidencia estimada por Orphanet al nacer que oscila entre 1/3500 y 1/5000, y una prevalencia estimada en Europa de 2,08 por 10.000 nacidos vivos⁵.

Estas tres trisomías tienen un impacto muy diferente. En el caso de la T21, en Europa, se espera que más del 90 % de las personas con esta condición sobrevivan más allá de los 20 años y que aproximadamente el 60 %, alcance los 60 años. Estas personas se caracterizan por presentar un retraso del crecimiento físico y discapacidad intelectual, y suelen verse afectadas por distintas comorbilidades tales como cardiopatías congénitas, problemas de audición o visión, trastornos neuroconductuales y enfermedades crónicas que provocan envejecimiento prematuro⁵. En estos casos, las intervenciones médicas, educativas, los recursos comunitarios y el apoyo familiar y social, son fundamentales para que estas personas puedan alcanzar y desarrollar mayores capacidades.

A diferencia de la T21, las T18 y 13, están asociados a una mortalidad muy elevada y malformaciones estructurales importantes. Hace tiempo, la probabilidad de supervivencia de estas trisomías más allá de un año se estimaba casi inexistente. Datos más recientes señalan una supervivencia a 5 años del 12,3 % para la T18, y del 9,7 % para la T13⁶.

El objetivo principal del programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas es detectar a los fetos con mayor riesgo de presentar estas anomalías cromosómicas más frecuentes (T21, T18 y T13) mediante pruebas de cribado no invasivas. Ello permitirá llevar a cabo, posteriormente, una prueba de confirmación diagnóstica y favorecer una mejor toma de decisiones médicas, reproductivas y familiares, garantizando una atención equitativa, eficiente y basada en la evidencia.

Asimismo, permitirá:

- Optimizar la indicación de pruebas diagnósticas, reduciendo la necesidad de pruebas invasivas como la amniocentesis o la biopsia corial (BC), así como los riesgos asociados a estas técnicas.
- Ofrecer asesoramiento genético a la gestante y su pareja, cuando proceda, para que puedan tomar decisiones informadas sobre su embarazo.
- Proporcionar información temprana y más precisa sobre el estado del feto, lo que puede contribuir a reducir la ansiedad de la gestante y su pareja, cuando proceda.
- Mejorar los resultados perinatales, permitiendo una mejor planificación del parto y del manejo postnatal en casos de anomalías cromosómicas diagnosticadas, así como facilitar la coordinación asistencial entre los distintos niveles y profesionales implicados.

1.1 Antecedentes

En 1933, Penrose describió la asociación entre la edad materna y el riesgo de tener un hijo con Síndrome de Down. De acuerdo con esto, históricamente la identificación de anomalías cromosómicas en el feto se realizaba mediante un cribado basado en los antecedentes personales o familiares, considerando la edad materna como principal factor de riesgo, así como en la realización de procedimientos invasivos como la amniocentesis. Posteriormente, a finales de los años 80, se incorporó la BC. Sin embargo, al igual que la amniocentesis, ambas técnicas son invasivas y conllevan riesgos, incluyendo la pérdida fetal, estimada en menos del 1 % según la literatura.

La necesidad de métodos de cribado más efectivos impulsó, también en los años 80, la introducción de marcadores bioquímicos del segundo trimestre, empleándose el doble, triple y cuádruple test, tanto de forma aislada como en combinación con marcadores ecográficos.

A lo largo de los años 90, el cribado se trasladó al primer trimestre, representando un avance fundamental en el diagnóstico prenatal la introducción de la medición de la translucencia nucal (TN) y, posteriormente, del cribado combinado del primer trimestre (CCPT), que incluye la medición de marcadores bioquímicos en sangre materna y la evaluación ecográfica de la TN en el primer trimestre del embarazo. Estos progresos han permitido establecer un modelo de cribado con alta sensibilidad para la detección temprana de trisomías como la T21, T18 y T13.

Más recientemente, en la última década, la introducción del test de ADN libre circulante (ADN-lic/cfDNA, por sus siglas en inglés) o test prenatal no invasivo (TPNI/NIPT, por sus siglas en inglés) basado en el análisis de ADN-lic en la sangre materna, ha revolucionado la detección de anomalías cromosómicas, representando uno de los mayores avances en el cribado y diagnóstico prenatal. Este método, que ofrece una precisión significativamente mayor con una tasa de falsos positivos (TFP) reducida, ha permitido disminuir la tasa de pruebas invasivas innecesarias, lo que le ha llevado a su integración en los programas de cribado prenatal en numerosos países.

Además, hay que destacar también el importante avance en los métodos de estudio genético. Así, el microarray genómico constituye una técnica de análisis genético esencial y muy valiosa en el cribado y diagnóstico prenatal, con gran precisión en la detección.

En España, el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del SNS y el procedimiento para su actualización hace referencia al diagnóstico prenatal tanto en su Anexo II “Cartera de servicios comunes de atención primaria” como en su Anexo III “Cartera de servicios comunes de atención especializada”, pero es la Orden SND/606/2024, de 13 de junio, por la que se crea el Comité Asesor para la Cartera Común de Servicios en el Área de Genética, y por la que se modifican los anexos I, II, III, VI y VII del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, la que recoge la concreción de los programas de cribado prenatal (programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas y programa de cribado prenatal de enfermedades infecciosas) como programas poblacionales en la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS, como parte de la cartera de servicios comunes de salud pública⁷.

Según esta Orden, “estos programas tendrán un carácter de integralidad, a partir de las estructuras de salud pública de las administraciones y de la infraestructura de atención primaria y atención especializada del Sistema Nacional de Salud, estableciendo los criterios para su realización.

En el caso del programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas, con carácter general se realizará con los siguientes criterios:

a) Población objetivo: mujeres embarazadas.

b) Pruebas de cribado:

1.º Test combinado del primer trimestre compuesto por una prueba bioquímica que consiste en la determinación de PAPP-A (glicoproteína sintetizada en el trofoblasto) y β hCG (fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana) y una prueba ecográfica de medición de la translucencia nucal (TN).

2.º Test de ADN fetal libre circulante* en sangre materna como prueba de cribado prenatal contingente o de segunda línea ante una situación en la que esté incrementado el riesgo de trisomía fetal en los cromosomas 21, 18 o 13. Esta prueba estará limitada a la detección de las trisomías fetales en los cromosomas 21, 18 o 13”.

Además, “se garantizará la valoración del riesgo individual en las mujeres embarazadas que cumplan criterios de alto riesgo y en caso de confirmarse, su seguimiento a través de protocolos de actuación específicos”.

La Orden también recoge que “la concreción del programa de cribado prenatal de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud se acompañará del desarrollo por parte del Ministerio de Sanidad de:

- un sistema de información que permita en los niveles autonómico y estatal realizar un correcto seguimiento y evaluación de este programa. El Ministerio de Sanidad elaborará un informe técnico anual de evaluación del programa de cribado que pondrá a disposición del ciudadano y las administraciones en su página web.
- protocolos consensuados en el marco del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud que permitan abordar este programa en todas las comunidades autónomas, de manera homogénea y de acuerdo con criterios de calidad. Dichos protocolos incluirán todos los diferentes procesos de atención que se llevan a cabo en el programa incluyendo, entre otros, la consulta preconcepcional”.

1.2 Justificación

Por todo lo anteriormente expuesto, la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública consideró oportuna la actualización del grupo de trabajo del programa de cribado prenatal, en concreto la conformación del “Grupo de trabajo del programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas del SNS” que, tras analizar la situación actual del programa y, basado en la evidencia actual, elaborase un documento de consenso para el desarrollo de este programa de cribado, que permita garantizar el resultado del mismo.

* Aunque la Orden SND/606/2024, de 13 de junio, utiliza el término “test de ADN fetal libre circulante”, en este documento se empleará “test de ADN libre circulante” para hacer referencia al mismo test. Esta elección responde a la inclusión en el análisis de ADN de origen materno y placentario, y no estrictamente fetal. Se considera que el término “ADN libre circulante” constituye una designación técnica más precisa y acorde con el uso científico actual, manteniendo la equivalencia con la denominación recogida en la normativa vigente y favoreciendo una comunicación más precisa y actualizada.

2. OBJETIVO DEL DOCUMENTO

El objetivo de este documento es establecer una serie de requisitos y recomendaciones para el desarrollo de actuaciones dirigidas a cada una de las etapas del programa, basados en la evidencia y en el consenso de las personas expertas del grupo de trabajo. Con ello se pretende conseguir un abordaje homogéneo, equitativo y de acuerdo a criterios de calidad del programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas en todo el territorio nacional.

Este documento deberá ser sometido a las actualizaciones precisas a través de un seguimiento de la evidencia disponible respecto al avance de los conocimientos científicos.

3. METODOLOGÍA DE TRABAJO

Como paso previo a la redacción de este documento se ha analizado el estado de situación del cribado prenatal de anomalías cromosómicas en España, a partir de datos aportados por las CCAA, que ha permitido conocer tanto los aspectos generales del programa, en cada una de sus etapas, como los aspectos específicos relacionados con el proceso de cribado y diagnóstico de anomalías cromosómicas (ver *"Informe de situación de los procesos del programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas en España. Año 2025"*, disponible en <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevenccion/cribado/cribadoPrenatal/cromosomopatias/docs/informeSituacionProgramacribadoPrenatalAnomaliasCromosomicas.pdf>).

El documento ha sido elaborado por el Grupo de trabajo del Programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas del SNS dependiente de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública, recogiendo el objetivo propuesto en el apartado anterior.

Este documento se remitirá a la Ponencia de Cribado Poblacional y a la Comisión de Salud Pública para su aprobación, y posterior difusión y aplicación en todo el territorio.

REQUISITOS Y RECOMENDACIONES PARA EL DESARROLLO DEL PROGRAMA DE CRIBADO PRENATAL DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

1. ORGANIZACIÓN Y COORDINACIÓN DEL PROGRAMA

El programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas, al ser un programa de cribado poblacional, es una actividad preventiva que se aplica a todas las gestantes residentes en la comunidad, de manera sistemática, ofertándose a cada una de ellas de manera individual y dentro del marco de un programa organizado.

Como tal programa organizado es fundamental conocer íntegramente todas las unidades implicadas en él, y trabajar conjuntamente en todas ellas.

Los principales procesos del programa de cribado serán:

- la formación y difusión del programa
- la oferta del programa a la población diana
- la realización de la prueba de cribado y su interpretación, así como la confirmación diagnóstica de los casos de alto riesgo del cribado
- el asesoramiento a la gestante y su pareja, cuando proceda, en los casos detectados para la toma de decisiones informadas sobre su embarazo
- la comunicación con la población y otros profesionales acerca de los resultados del programa, siendo de especial importancia la formación de los profesionales

- la evaluación del programa y garantizar su calidad

Se establecerán las actividades necesarias para cada uno de estos procesos. Todas las actividades deberán estar planificadas, coordinadas, monitorizadas y evaluadas dentro de un marco de mejora continua de la calidad, garantizando los principios de eficiencia y equidad.

Requisitos:

- El programa constará de una unidad de coordinación central del programa que dependerá de cada modelo organizativo autonómico, con una coordinación general desde el Ministerio de Sanidad, así como de las unidades de cribado, diagnóstico y asesoramiento genético.
- Teniendo en cuenta cada modelo organizativo, la unidad central coordinará y evaluará el programa, realizará seguimiento de todos los casos, así como la monitorización de la calidad y registro y evaluación de los resultados. Las unidades de cribado, diagnóstico y asesoramiento genético procederán a la realización e interpretación de las pruebas de cribado, al estudio de los casos de alto riesgo del cribado mediante la prueba de confirmación diagnóstica, y al asesoramiento adecuado en los casos detectados.
- Deberán estar establecidos los procesos del programa y las actividades necesarias para cada uno de ellos. Se deberá garantizar la coordinación y en caso de ser precisos, los circuitos de derivación necesarios para el programa completo de cribado.
- El programa deberá contar con un sistema de información en el que se recojan los datos relativos al programa y que permita la trazabilidad de todas las gestantes que han participado en él. El sistema de información deberá ser accesible a todos los profesionales implicados en el programa de cribado y permitir su evaluación.
- El sistema de información autonómico también deberá ser interoperable con otros sistemas de información relacionados con las actividades del programa y permitir el intercambio de información con los servicios, registros y bases de datos necesarias.

Recomendaciones:

- Se establecerá un plan de monitorización y evaluación que permita medir tanto el impacto del programa como el propio proceso, recomendándose realizar una evaluación anual de proceso y resultados finales.
- Establecer unos estándares de calidad para asegurar un nivel óptimo en las etapas del programa, siempre de acuerdo a las directrices nacionales establecidas.
- Se promoverá la integración operativa del programa con los otros programas de cribado prenatal (cribado de enfermedades infecciosas y de preeclampsia), con el fin de mejorar la eficiencia y la experiencia de la gestante.

2. POBLACIÓN

2.1. Población diana

Se considera población diana a todas las mujeres embarazadas⁷.

Requisitos:

- El programa de cribado deberá garantizar la universalidad y cobertura total, ofertándose a todas las gestantes residentes en cada comunidad o ciudad autónoma (CA), incluidas las mujeres afiliadas a mutualidades administrativas (MUFACE, ISFAS, MUGEJU) y que reciban la prestación sanitaria a través de entidades privadas, garantizando el acceso equitativo al programa.

- El cribado prenatal de anomalías cromosómicas se llevará a cabo durante el primer trimestre de gestación, entre la 9+0 y la 13+6 semana de gestación, incluidas, e independientemente de dónde se vaya a realizar el seguimiento del embarazo.
- El cribado prenatal de anomalías cromosómicas se ofertará a todas las gestantes en la primera consulta del embarazo.
- El programa registrará la información complementaria precisa para una adecuada realización del cribado.

Recomendaciones:

- En el caso de las gestantes en las que la primera visita para control de embarazo se efectúe después de la 13+6 semana de gestación, es decir, fuera de los límites establecidos, se recomienda ofrecer estrategias de rescate en captación tardía conforme a las recomendaciones de los protocolos y guías de práctica clínica.

2.1.1. Captación de la población diana

El cribado prenatal de anomalías cromosómicas será ofertado a todas las gestantes en la primera consulta del embarazo por el profesional responsable de su atención, de manera individualizada.

Recomendaciones:

- En la invitación al programa, en la que se especificarán los pasos a seguir para hacer efectiva la participación, se recomienda aportar también información sobre el proceso de cribado, incluyendo por qué se realiza y para qué se utiliza, así como su importancia.

2.2. Población elegible

Se considera población elegible a todas las gestantes de la población diana susceptibles de captación efectiva a participar en el programa de cribado. Es decir, aquellas que no tienen ningún criterio de exclusión en el momento de la captación.

Exclusiones:

- Comprobación de ausencia de actividad cardíaca fetal por ecografía.
- Datación ecográfica de la edad gestacional del feto que confirme gestación mayor de 13+6 semanas (longitud craneocaudal, LCC, mayor de 84mm).
- En el caso de una LCC fetal ecográfica menor de 45 mm, correspondiente a una edad gestacional menor de 11+0 semanas, se reprogramará la prueba ecográfica, entendiéndose como un retraso en la realización del cribado.
- Gestaciones múltiples de más de dos fetos.
- Gestantes en las que se constata realización previa de la prueba de cribado para la gestación actual en otro centro con valoración adecuada de su resultado.
- Se garantizará la valoración del riesgo individual en las gestantes, y en aquellas en las que se confirme que cumplen criterios de alto riesgo se seguirán protocolos de actuación específicos.

Requisitos:

- El sistema de información del programa de cada CA registrará la información de las gestantes de la población diana no susceptibles de la realización de la prueba de cribado, especificando el motivo de su exclusión.

- En el caso de las gestantes que, tras recibir la información adecuada, decidan no participar en el cribado rechazando la realización de la prueba, su decisión será recogida y registrada, considerándolas como no participantes.
- Las gestantes que no asistan a sus citas de cribado serán consideradas no participantes.

Recomendaciones:

- En el caso de realización previa de la prueba de cribado para la gestación actual, se recomienda proporcionar de nuevo a la gestante información sobre el programa de cribado, así como una explicación del resultado obtenido en la prueba ya realizada.

2.3. Población participante

Se considera población participante a todas las gestantes a las que se les ha realizado la prueba de cribado, en las condiciones que este documento refleja para el mismo.

Requisitos:

- El programa llevará a cabo las actividades necesarias para ofrecer la participación de todas las gestantes incluidas en la población elegible, así como para promover la adherencia a todas las etapas del proceso.
- El sistema de información autonómico registrará los datos de las gestantes que rechacen participar en el programa, especificando, siempre que sea posible, el motivo de dicho rechazo, con el fin de facilitar el análisis de posibles áreas de mejora del programa.

3. INFORMACIÓN SOBRE EL PROGRAMA

La información relativa al programa de cribado constituye un elemento fundamental para fomentar tanto la participación como la adherencia a todas sus etapas. Dicha información deberá ser accesible para toda la población diana y difundirse a través de los canales más apropiados, tales como páginas web institucionales, materiales impresos (folletos, carteles), campañas de sensibilización y otros medios que se consideren oportunos.

Asimismo, es imprescindible que la información proporcionada sea clara, comprensible, actualizada y basada en la evidencia científica. Se prestará especial atención a la adaptación de los contenidos, teniendo en cuenta la diversidad socioeconómica y cultural, así como las posibles barreras idiomáticas en la población.

Requisitos:

- El programa debe garantizar que cada gestante reciba toda la información necesaria para que pueda tomar una decisión informada y autónoma respecto a su participación en él, tanto en lo relativo a la realización de la prueba de cribado como a otros aspectos vinculados al programa.
- La información proporcionada deberá incluir, al menos, los siguientes aspectos:
 - Objetivo del programa: Explicar la finalidad del cribado y su importancia en la detección precoz de anomalías cromosómicas.
 - Descripción de las anomalías cromosómicas objeto del cribado y su repercusión en el recién nacido y la familia.
 - Descripción del programa de cribado, explicando cuándo y cómo se realizan cada una de sus etapas.
 - Carácter voluntario de la participación.

- Beneficios esperados: Explicar los beneficios potenciales del cribado y la importancia de completar todo el proceso de cribado.
- Riesgos y limitaciones: Informar, entre otros, sobre las limitaciones del cribado (posibilidad de falsos positivos y negativos), los riesgos asociados a pruebas diagnósticas invasivas, la posibilidad de hallazgos incidentales y el posible impacto emocional de los resultados.
- Significado de los diferentes resultados que se pueden obtener.
- Comunicación de resultados: Especificar la vía y la forma en la que se comunicarán los resultados a la gestante.
- Actuación ante resultados de alto riesgo: Describir el procedimiento a seguir en caso de un resultado de alto riesgo, incluyendo información general sobre el proceso diagnóstico y su individualización, así como sobre el asesoramiento genético y el acompañamiento en la toma de decisiones.
- Consentimiento informado: La participación en el programa de cribado requiere el consentimiento de la gestante. Dicho consentimiento será verbal y quedará debidamente documentado en la historia clínica, y por escrito en el caso de precisar la realización de test de ADN-Ic o de procedimientos diagnósticos invasivos. La gestante podrá revocar su consentimiento en cualquier momento. Este aspecto se aborda de forma específica en el punto 4, “Consentimiento informado”.
- Protección de datos: Informar sobre la gestión, protección, confidencialidad y acceso a los datos personales y clínicos de las participantes, conforme a la normativa vigente⁸.
- La información deberá facilitarse de un modo respetuoso, sin prejuicios y evitando dirigir la toma de decisiones.

Recomendaciones:

- Es fundamental garantizar una participación activa de la gestante basada en información precisa, válida y comprensible, proporcionada por profesionales debidamente cualificados.
- Para garantizar un adecuado desarrollo del punto anterior, se deberá garantizar un tiempo asistencial suficiente que permita la comprensión plena y la resolución de dudas, ajustándose a la situación particular de cada gestante.
- Se recomienda que la información proporcionada en la primera consulta del embarazo sea actualizada de manera continua a lo largo de todo el proceso, permitiendo que la gestante y su pareja, cuando proceda, puedan manifestar sus preferencias y plantear sus inquietudes en cualquier momento.
- Se recomienda facilitar el acceso a recursos adicionales y mecanismos de apoyo, que permitan resolver dudas y obtener información complementaria, promoviendo así una toma de decisiones informada y acompañada durante todo el proceso.

4. CONSENTIMIENTO INFORMADO

La participación en el programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas requerirá el consentimiento libre y voluntario de la gestante, una vez haya recibido información completa y actualizada sobre el programa y el proceso hasta la obtención de los resultados, y se haya confirmado su adecuada comprensión.

Requisitos:

- El consentimiento será verbal y quedará documentado en la historia clínica, prestándose por escrito en el caso de precisarse la realización del test de ADN-Ic o de procedimientos diagnósticos invasivos, acorde a la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica⁹ y a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica¹⁰.
- En todo momento, la gestante podrá revocar libremente su consentimiento, sin que esto afecte a la calidad de la atención recibida, debiendo quedar igualmente documentado.
- Además, se otorgará el consentimiento por representación en los siguientes supuestos, según se recoge en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, referida previamente, y la Ley 8/2021, de 2 de junio, por la que se reforma la legislación civil y procesal para el apoyo a las personas con discapacidad en el ejercicio de su capacidad jurídica¹¹:
 - Cuando la gestante no sea capaz de tomar decisiones, a criterio del médico responsable de la asistencia, o su estado físico o psíquico no le permita hacerse cargo de su situación. En estos casos, se tendrán en cuenta, cuando existan, medidas de apoyo. Si no existieran dichas medidas de apoyo ni representante legal, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a ella por razones familiares o de hecho.
 - Cuando la gestante tenga establecidas medidas de apoyo con facultades representativas.
 - Cuando la gestante menor de edad no tenga la madurez suficiente para comprender el alcance del programa y tomar una decisión informada al respecto. En este caso, el consentimiento lo dará el/la representante legal de la menor, después de haber escuchado su opinión.

Cuando se trate de menores emancipadas o mayores de 16 años que no se encuentren en los supuestos anteriores, no cabe prestar el consentimiento por representación.

- En el caso de que la gestante opte por no participar en el programa de cribado y rechace la realización de la prueba, esta decisión será documentada también en la historia clínica.

Recomendaciones:

- Si la gestante es una persona con discapacidad, se le ofrecerán las medidas de apoyo pertinentes, incluida la información en formatos adecuados, de manera que resulten accesibles y comprensibles, para favorecer que pueda prestar por sí misma su consentimiento.

5. PRUEBAS DE CRIBADO

Las pruebas utilizadas en el programa de cribado deben ser reproducibles, válidas y contar con una amplia aceptación por parte de la población, con el objetivo de facilitar la participación y garantizar la fiabilidad de los resultados.

La evidencia científica actual pone de manifiesto la importancia de emplear métodos que estimen el riesgo de anomalías cromosómicas, no sólo teniendo en cuenta la edad materna, sino también considerando marcadores ecográficos fetales y marcadores bioquímicos en sangre materna, con el fin de optimizar la eficacia del cribado.

5.1. Tipo de prueba de cribado

5.1.1 Test combinado del primer trimestre

El test combinado del primer trimestre o CCPT consiste en la determinación de dos marcadores bioquímicos en el suero materno -la fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG libre) y la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A)-, junto con el marcador ecográfico de medición de la TN fetal. Estos datos, integrados mediante un programa estadístico junto al riesgo inherente a la edad materna y factores de corrección relativos a características maternas e historia médica y obstétrica, permiten estimar de forma individualizada el riesgo de que la gestante pueda tener un feto afectado por T21, 18 o 13 (*ver anexo 1, evaluación del riesgo de trisomías*).

El cribado mediante la combinación de la TN fetal y la β -hCG libre y la PAPP-A en suero materno puede identificar aproximadamente al 90 % de los fetos con T21 y otras aneuploidías mayores, con una TFP del 5 %. La tasa de detección (TD) podría alcanzar el 95 %, dependiendo del momento de realización de la prueba bioquímica y la ecografía¹³ (*ver anexo 2, rendimiento de los métodos de cribado*).

Marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos permiten evaluar los niveles de determinadas proteínas de origen placentario presentes en el suero materno cuyas concentraciones pueden verse alteradas en presencia de anomalías fetales, lo que las convierte en herramientas fundamentales para estimar el riesgo de anomalías cromosómicas durante el embarazo. Se consideran marcadores bioquímicos del primer trimestre la fracción libre de β -hCG y la PAPP-A.

La determinación de los marcadores bioquímicos β -hCG libre y PAPP-A se realiza en una muestra de sangre de la gestante obtenida por venopunción y se efectúa entre las semanas 9+0 y 13+6 de gestación. No obstante, la mayor TD mediante estos marcadores se alcanza entre la 9 y 11 semana, disminuyendo en la semana 13¹⁴.

Las concentraciones séricas maternas de PAPP-A y β -hCG libre se ven afectadas por diferentes factores como la edad gestacional, el origen étnico, el hábito tabáquico, el peso materno o el índice de masa corporal, así como la presencia de diabetes dependiente de insulina en la gestante o de gestación gemelar. Para ajustar estos efectos, los resultados se estandarizan, transformándose y expresándose como múltiplos de la mediana (MoM), lo que permite una interpretación comparativa más precisa entre gestantes y una adecuada evaluación del riesgo.

Para ello, es fundamental contar con medianas específicas de cada marcador calculadas a partir de una muestra adecuada de gestantes no portadoras de fetos aneuploides para cada momento de la gestación en el que habitualmente se determinan, recomendándose que las muestras se obtengan por el propio centro para minimizar variaciones metodológicas y poblacionales¹⁵.

- β -hCG libre: en gestaciones con T21, su concentración en suero materno suele duplicar los valores normales (MoM \approx 2), y esta diferencia se incrementa durante la primera mitad del embarazo. Por el contrario, disminuye en gestaciones afectas por T13 (MoM \approx 0,5) y T18 (MoM \approx 0,2).
- PAPP-A: se presentan concentraciones disminuidas en suero materno en gestaciones con fetos afectos por T21, 18 y 13 (aproximadamente 0,5 MoM en el caso de la T21). Esta reducción en los valores de PAPP-A es más evidente en las primeras semanas de gestación, ya que la diferencia se atenúa y pierde a medida que avanza el embarazo. Por

este motivo, se recomienda realizar su determinación en torno a la semana 10 de gestación.

(Ver anexo 3, marcadores bioquímicos y ecográficos).

No se ha objetivado correlación entre los niveles de β -hCG libre o de PAPP-A y la translucencia nucal, por lo que estos marcadores se pueden combinar para lograr una detección más eficaz que la obtenida por cada método de manera individual.

Requisitos:

- Se deberán establecer los requisitos para una adecuada obtención e identificación de las muestras, así como para su transporte, procesamiento, almacenamiento y custodia, teniendo en cuenta los procedimientos establecidos por los Laboratorios Clínicos de referencia en los distintos territorios.
- Se determinará la información imprescindible para la solicitud e interpretación de las pruebas bioquímicas, así como los criterios preanalíticos de rechazo de muestras¹⁶.
- Los reactivos utilizados para la determinación sérica de PAPP-A y β -hCG libre deberán contar con marcado CE conforme al Reglamento Europeo (UE) 2017/746 (IVDR).
- El laboratorio garantizará la trazabilidad metrológica de las medidas mediante calibración según la norma ISO 17511:2020 o equivalente.
- Los resultados analíticos se expresarán en unidades de masa (UI/L, mUI/mL), con su conversión en múltiplos de la mediana (MoM) según la edad gestacional y aplicando los factores correctores correspondientes.
- La medición de β -hCG libre y PAPP-A en suero materno deberá realizarse en laboratorios que puedan demostrar un buen desempeño en garantía de calidad¹⁷.
- El laboratorio clínico deberá garantizar el aseguramiento de la calidad analítica mediante la implementación de un sistema que incluya controles internos de calidad validados y procedimientos estandarizados, realizados con la periodicidad adecuada, a fin de asegurar la confiabilidad, trazabilidad y exactitud de los resultados.
- Se requiere un programa de cálculo de riesgos basado en un algoritmo con respaldo científico¹⁷, debidamente validado, con mecanismos que aseguren la trazabilidad, integridad y reproducibilidad de los resultados.
- Se garantizará el uso de un software con marcado CE conforme a la normativa aplicable, el cumplimiento de la normativa vigente de la Unión Europea y la realización de actualizaciones periódicas del software.

Recomendaciones:

- Se recomienda emplear reactivos estandarizados frente a patrones internacionales, con trazabilidad a los patrones WHO IRP 75/551 y WHO RR 99/650 para β -hCG libre, y al patrón WHO IRP 78/610 para PAPP-A. Esto contribuirá a la excelencia analítica, la comparabilidad entre laboratorios y la mejora continua de la calidad del cribado.
- Para la determinación de los marcadores bioquímicos, se recomienda que cada laboratorio calcule y actualice periódicamente sus propias medianas para cada semana de gestación, para cada marcador y para la población atendida¹⁵.
- Además, sería deseable la acreditación de las determinaciones bioquímicas necesarias para el cálculo del riesgo conforme a la norma UNE-EN ISO 15189:2023, lo que asegurará la calidad, competencia técnica y fiabilidad de los resultados.

- Se recomienda la participación en programas de intercomparación o evaluación externa de la calidad acreditados, tal como establece la norma UNE-EN ISO 15189:2023, lo que permite evaluar la precisión y exactitud de las determinaciones y asegurar la comparabilidad de resultados entre laboratorios.
- Cuando no exista centralización de las medidas de los marcadores bioquímicos en un único laboratorio, sería recomendable la realización de estudios de transferibilidad entre laboratorios que atiendan a la misma población, para poder realizar la actualización de medianas poblacionales con tamaño muestral y periodicidad adecuados.
- El algoritmo de cálculo de la Fetal Medicine Foundation (FMF), ampliamente validado y compatible con la mayoría de las plataformas analíticas, constituye una herramienta de referencia internacional para el cribado de anomalías cromosómicas.
- Se recomienda utilizar protocolos de certificación basados en los criterios mínimos que deben cumplir las plataformas analíticas, los reactivos y los programas de cálculo de riesgo prenatal¹⁶.

Marcadores ecográficos

La TN constituye el marcador ecográfico más sensible y específico en el cribado prenatal de anomalías cromosómicas¹⁸.

La TN es la apariencia ecográfica del acúmulo subcutáneo de líquido en la zona cervical y dorsal posterior del cuello fetal. La medición de forma estandarizada del mismo está relacionada con diversas anomalías cromosómicas y/o estructurales fetales.

Su medición se realiza durante la ecografía del primer trimestre, en la que también se debe realizar la datación de la gestación mediante la LCC fetal, así como valorar el tipo de gestación (única o múltiple). Se puede realizar la exploración tanto vía vaginal como abdominal, siendo preciso consentimiento explícito verbal de la paciente para la realización de la ecografía vía vaginal.

La edad gestacional óptima para la medida de la TN fetal es entre las 11+0 y 13+6 semanas, correspondiéndose con una LCC fetal entre 45 y 84 mm¹⁹.

La mayor TD se alcanza cuando la medición se realiza en la semana 11 y, al igual que con los marcadores bioquímicos, es menor en la semana 13. Sin embargo, dado que en las semanas 12-13 es cuando ya se puede realizar una buena exploración anatómica fetal y evaluar con mejor rendimiento otros marcadores ecográficos, estas serán las semanas más recomendadas para llevarla a cabo¹⁴.

La precisión y fiabilidad en la medición de la TN requiere una formación apropiada y la aplicación de una técnica estandarizada, que garantice la uniformidad de los resultados entre los diferentes profesionales. La medición deberá ser realizada por profesionales sanitarios cualificados y, en todo caso, supervisados por especialistas en ecografía obstétrica con experiencia y formación específica en este campo.

Del mismo modo, es fundamental seguir criterios estandarizados para la medición de la LCC y garantizar su cumplimiento, ya que la calidad de ambas determinaciones es esencial para un cálculo preciso del riesgo en el CCPT.

Además de la TN, existen otros marcadores ecográficos secundarios o de segunda línea como la ausencia de hueso nasal, la regurgitación tricuspídea y la presencia de una onda ausente o

reversa en el ductus venoso. Sin embargo, los avances tecnológicos en los equipos de ecografía y la incorporación de nuevos métodos de cribado como el test de ADN-Ic han reducido significativamente la utilización de estos marcadores secundarios en la práctica clínica. Su uso es cada vez menos frecuente, dado el alto rendimiento de las estrategias de cribado actuales.

Requisitos:

- Para garantizar una evaluación precisa de la TN, es fundamental que el profesional responsable de su realización cuente con una formación específica y actualizada, y que siga una metodología estandarizada durante la realización del procedimiento.
- La aplicación y adherencia a un protocolo estandarizado para la medición de la TN resulta esencial, ya que este marcador presenta una alta dependencia del operador, de modo que incluso mínimas variaciones en la técnica pueden afectar de manera significativa el cálculo del riesgo en el CCPT.
- Se deberá contar con los medios adecuados para garantizar un buen control de calidad en la medición de la TN y la LCC, estableciendo métodos adecuados de evaluación que permitan asegurar la precisión en ambas mediciones, las cuales son fundamentales para la exactitud en la estimación del riesgo en el CCPT.

Recomendaciones:

- Se recomienda a los centros sanitarios adscritos al programa de cribado que ofrezcan un plan de capacitación estructurado y reconocido para los/las profesionales que realicen la medición de la TN, garantizando así la formación adecuada necesaria para una medición correcta.
- Se recomienda seguir la sistemática establecida por la FMF, cuyos criterios para la estandarización de la medición de la TN son los más ampliamente aceptados a nivel internacional (*ver anexo 4, protocolo de medición de la TN de la FMF*)²⁰.
- Se recomienda que, para la adecuada medición de la TN, se utilice un equipo de ultrasonografía con una resolución de gama media-alta, para asegurar la calidad y precisión de la imagen necesaria para una valoración fiable.
- El tiempo recomendado para la realización de la ecografía del primer trimestre, en la que se incluye la medición de la TN, no será inferior a 25 minutos¹⁸.

5.1.2. Test de ADN libre circulante

El test de ADN-Ic, denominado también test de ADN fetal libre circulante, TPNI en ADN-Ic o TPNI basado en la detección de ADN de origen placentario en sangre materna, ha supuesto una auténtica revolución en el cribado prenatal de aneuploidías cromosómicas fetales. El ADN placentario es altamente concordante con el del feto en la mayoría de los casos, siendo esta la base para la detección no invasiva de aneuploidías. El test permite obtener esta información genética a partir de una muestra de sangre materna, evitando así los riesgos asociados a los procedimientos invasivos.

Este método permite la detección de aneuploidías fetales con una alta sensibilidad y especificidad, demostrando en población de bajo riesgo una TD superior al 99 % para las T21 y 13, y superior al 97 % para la T18, con una TFP inferior al 0,1 % de forma aislada y menor al 0,2 % de forma conjunta^{14, 21}.

El ADN-Ic en el plasma materno contiene tanto ADN de origen materno como placentario (denominado comúnmente ADN fetal). El ADN de origen materno representa aproximadamente entre el 80 % y el 90 % del ADN-Ic total, y en su mayor parte proviene del sistema

hematopoyético; no obstante, todos los órganos maternos pueden aportar cierta cantidad de ADN-lc al plasma, incluyendo los tumores sólidos²². Las moléculas de ADN-lc placentario son fragmentos cortos de ADN que se eliminan rápidamente tras el parto²³ y constituyen una fracción minoritaria del ADN-lc total, aproximadamente entre el 10 % y el 15 % entre las semanas 10 y 20 de gestación²². Esta proporción placentaria es conocida como fracción fetal (FF).

La medición de la FF es un componente importante del control de calidad de la muestra y la confianza estadística, garantizando que el ADN-lc placentario sea detectable en el plasma materno en cantidad suficiente para generar un resultado significativo.

El umbral mínimo de FF necesario para un rendimiento adecuado varía en la bibliografía, encontrándose entre el 2 % y el 4 %¹⁴. Una mayor FF incrementa la capacidad del test para discriminar entre fetos con y sin anomalías cromosómicas, mientras que valores bajos dificultan la detección.

Factores como la edad gestacional, el índice de masa corporal materno, la calidad del procesamiento de la muestra y ciertas condiciones fetales o placentarias pueden influir en la FF (*ver anexo 5, influencias biológicas en la FF*).

Las técnicas empleadas para el estudio del ADN-lc han avanzado de forma significativa en los últimos años, siendo la secuenciación masiva actualmente una de las más utilizadas. Otras tecnologías empleadas son el análisis de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y la cuantificación directa de fragmentos de ADN-lc o replicación del círculo rodante (RCR)²⁴. El riesgo final de las diferentes aneuploidías se calcula aplicando algoritmos en los que se tienen en cuenta la edad materna, la edad gestacional y características de la gestante y del embarazo¹⁴.

Existen situaciones que pueden afectar la sensibilidad y especificidad del estudio del ADN-lc alterando su resultado y obteniéndose en estos casos resultados discordantes. Se consideran como causas principales la presencia de mosaicos fetales o maternos, presencia de gemelos evanescentes o tumores maternos, entre otros^{24, 25, 26}.

Requisitos:

- El test de ADN-lc se utiliza en el programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas como una prueba de cribado contingente basado en los resultados del cribado de primera línea mediante la prueba de CCPT.
- Puesto que no se considera una prueba diagnóstica, un resultado de alto riesgo debe confirmarse mediante la realización de pruebas invasivas para estudio genético, que permitirán obtener un diagnóstico definitivo.
- Se realizará en una muestra de sangre de la gestante obtenida mediante venopunción, siguiendo protocolos estrictos de identificación, transporte, manipulación y custodia. Asimismo, la muestra deberá cumplir los requisitos de calidad previamente establecidos.
- Se deberán establecer los elementos necesarios para la correcta solicitud y procesamiento de la prueba, siendo necesario además de los datos identificativos y la fecha de extracción, recoger la indicación clínica, el resultado del CCPT, los hallazgos ecográficos, y los antecedentes relevantes, así como la edad, el peso materno y la edad gestacional estimada.
- Los centros sanitarios donde se lleve a cabo el programa de cribado velarán por que sus profesionales se mantengan actualizados sobre los avances y limitaciones de la

tecnología, y reciban formación continua en asesoramiento genético y manejo de resultados.

- El laboratorio clínico deberá garantizar el aseguramiento de la calidad analítica mediante la implementación de un sistema que incluya controles internos de calidad validados y procedimientos estandarizados, realizados con la periodicidad adecuada, a fin de asegurar la confiabilidad, trazabilidad y exactitud de los resultados.
- Se garantizará el uso de un software de estimación del riesgo basado en ADN-Ic con marcado CE conforme a la normativa aplicable, el cumplimiento de la normativa vigente de la Unión Europea y la realización de actualizaciones periódicas del software.

Recomendaciones:

- Se recomienda tener en cuenta las siguientes situaciones, que pueden limitar la informatividad del test de ADN-Ic¹⁶:
 - progenitor portador de translocación robertsoniana.
 - índice de masa corporal >30 en la gestante.
 - exposición a heparina de bajo peso molecular.
 - gestación conseguida mediante técnicas de reproducción asistida, relevante en estudios de genotipado.
 - gestante portadora de una patología a analizar (incluida en el test).
 - transfusiones de sangre, trasplante, infección generalizada o terapia de plasma.
 - gestante con cáncer o sometida a quimioterapia.
 - gestante con enfermedad autoinmune.
 - gestación gemelar con gemelo evanescente.
- Se recomienda que el laboratorio disponga de un sistema robusto de validación procedimental que incluya, además de los obligados controles internos, la participación en programas de intercomparación (control externo de calidad), así como un seguimiento continuo de los controles de calidad de protocolo, técnicos, materiales y ambientales¹⁶. Esto garantizará la fiabilidad, trazabilidad y reproducibilidad de los resultados, minimizando riesgos y asegurando la máxima calidad.
- Es recomendable la acreditación de la determinación de ADN-Ic conforme a la norma UNE-EN ISO 15189:2023.

5.2. Realización de la prueba de cribado

5.2.1. Cribado en la población general

En el programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas se recomienda realizar el CCPT como prueba primaria de cribado o de primera línea. Esta prueba estima el riesgo individualizado para cada gestante y permite ofertar, según el resultado, la prueba de cribado contingente o de segunda línea (test de ADN-Ic) o las pruebas diagnósticas pertinentes.

Prueba primaria de cribado: test combinado del primer trimestre

El CCPT se ofertará a todas las gestantes, independientemente de su edad.

La estrategia más recomendada, por su mayor rendimiento, es realizar la extracción sanguínea para el estudio bioquímico en las semanas 9-11 de gestación, y la medición de la TN en la ecografía de primer trimestre en las semanas 12-13¹⁴. Esto implica realizar el CCPT en dos tiempos. No obstante, también podría llevarse a cabo en un tiempo, realizando la ecografía y la extracción de la muestra sanguínea el mismo día, entre las semanas 11 y 13 de gestación, permitiendo agilizar el proceso y la entrega rápida de resultados. Esta modalidad resulta

especialmente útil en centros donde el CCPT se realiza de forma independiente a la consulta obstétrica, y en el caso de consultas tardías.

Requisitos:

- El CCPT se ofertará a todas las gestantes, independientemente de su edad, teniendo en cuenta que algunos softwares establecen límites en la edad materna para el cálculo del riesgo.
- Se valorará excluir a aquellas gestantes en las que exista constancia de riesgo aumentado de anomalía cromosómica y que seguirán protocolos de actuación específicos.
- El CCPT será la prueba primaria de cribado a realizar, mediante la determinación ecográfica de la TN fetal y la datación ecográfica a través de la medición de la LCC, junto con la determinación de β -hCG libre y PAPP-A en suero materno.
- El CCPT se llevará a cabo entre las 9+0 y 13+6 semanas de gestación.
- El estudio bioquímico, determinación sérica de β -hCG libre y PAPP-A, se realizará entre las semanas 9+0 y 13+6 de gestación.
- La medición de la TN se realizará con una LCC fetal entre 45 y 84 mm, correspondiente a una edad gestacional de 11+0 a 13+6 semanas.
- Si la prueba ecográfica determinase una LCC menor de 45 mm se reprogramará la ecografía, y se valorará repetir la prueba bioquímica según el momento en el que se haya realizado.
- Se establecerán las vías de comunicación de los resultados de las pruebas realizadas.

Recomendaciones:

- Se recomienda realizar el CCPT en dos tiempos: extracción sanguínea para la determinación de β -hCG libre y PAPP-A en las semanas 9-11 de gestación y medición de la TN en las semanas 12-13 (*ver anexo 6, eficacia de los distintos modelos de aplicación del CCPT*).
- En aquellos centros, o casos, en los que se opte por la realización del CCPT en un tiempo, se recomienda realizar la ecografía y la extracción de la muestra sanguínea el mismo día, entre las semanas 11 y 13 de gestación.
- Se recomienda realizar la determinación de los marcadores bioquímicos PAPP-A y β -hCG libre junto al resto de la analítica del primer trimestre del embarazo, y por tanto junto a la del cribado de enfermedades infecciosas y la del cribado de preeclampsia, respetando en todo caso los plazos recomendados para estos programas de cribado.

Prueba de cribado contingente: test de ADN libre circulante

El test de ADN-*lc* se utiliza en el programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas como una prueba de cribado de segunda línea, utilizada de manera contingente ante resultado de riesgo aumentado de T21, T18 o T13 en la prueba primaria de cribado (CCPT).

Requisitos:

- El test de ADN-*lc* se ofertará como una prueba de cribado contingente, a efectuar en gestaciones de riesgo aumentado de T21, T18 o T13 en el CCPT, catalogadas como riesgo intermedio.
- La prueba no debería realizarse antes de la semana 10 de gestación, momento en el que la FF ya suele ser suficiente para obtener resultados fiables.

- Se proporcionará información clara y suficiente acerca del resultado del CCPT, así como sobre el alcance, las limitaciones y los posibles resultados del test de ADN-Ic, y sobre las pruebas complementarias que pudieran ser necesarias, para una toma de decisión informada sobre la realización de la prueba.
- Para un adecuado desarrollo del punto anterior, el profesional que indique el test de ADN-Ic deberá estar plenamente informado sobre todos los aspectos relacionados con la prueba, incluyendo sus indicaciones, posibles alternativas diagnósticas, así como la interpretación de los resultados y las actuaciones derivadas de estos.
- Es imprescindible contar con el consentimiento informado otorgado por la paciente por escrito para la realización de la prueba antes de la extracción de sangre.

Recomendaciones:

- Se recomienda proporcionar asesoramiento genético tanto antes como después de la realización de la prueba, a cargo de profesionales debidamente cualificados, garantizando que la gestante y su pareja, cuando proceda, reciban y comprendan adecuadamente toda la información relevante.
- Se recomienda considerar como motivos de exclusión para la realización del test de ADN-Ic gestantes con trasplante de órgano o de médula ósea y gestantes con cáncer o sometidas a quimioterapia.
- Asimismo, se recomienda evitar la realización del test de ADN-Ic en gestaciones con gemelo evanescente debido al alto riesgo de resultados discordantes. En caso de considerarse su realización, se individualizará el momento de la prueba y se acompañará de un asesoramiento exhaustivo sobre sus limitaciones y posibles resultados.
- Ante antecedente de transfusión sanguínea, se recomienda retrasar la realización del test de ADN-Ic al menos 4 semanas¹⁴.

5.2.2. Cribado en determinadas poblaciones especiales

Cribado en gestación múltiple

En las gestaciones gemelares se seguirán los mismos criterios generales que en las gestaciones únicas, realizando el test combinado del primer trimestre como prueba primaria de cribado y el test de ADN-Ic como prueba de cribado contingente o de segunda línea, pero efectuando las correspondientes adaptaciones específicas recogidas en los protocolos y guías de práctica clínica^{14, 27}.

CCPT:

- Se aplicarán factores de corrección en los marcadores bioquímicos.
- El CCPT se realizará cuando la LCC se encuentre entre 45 y 84 mm (de ambos gemelos en gestación gemelar bicorial y del feto mayor en gestación gemelar monocorial).
- En gestaciones bicoriales el CCPT permite una estimación de riesgo de T21 y T18/13 para cada feto en función de su TN asumiendo que son dicigóticos*.
- En gestaciones monocoriales el CCPT permite una estimación de riesgo único gestacional de T21 y T18/13 calculada con la media de las dos TN.

* En el presente documento se utilizan los términos “dicigóticos” y “cigosidad”, conforme a la terminología normativa en español, como equivalentes de “dizigóticos” y “zigosidad”, ampliamente empleados en la literatura científica”.

- En el caso de existencia de gemelo evanescente, el estudio bioquímico podrá ser utilizado para el cálculo ante la existencia de saco gestacional vacío; si esto no se cumple, se seguirán las indicaciones de los protocolos y guías de práctica clínica.
- El test combinado de primer trimestre presenta una TD de T21 cercana al 90 %, similar a la detección en gestaciones únicas, con una TFP ligeramente superior, del 6 %.
- El software de cálculo utilizado será específico para gestaciones gemelares y permitirá discernir la corionicidad (monocorial o bicorial).

Test de ADN-Ic:

- La TD para T21 está entre el 95-99 % para una TFP menor al 0,25 %. La TD para las T18 y 13 es de un 90 % y 80 % respectivamente para una TFP inferior al 0,25 %^{14, 28}.
- Existe una mayor tasa de resultados fallidos (8-10 %), especialmente en las gestaciones gemelares bicoriales, las obtenidas mediante fecundación in vitro (FIV) y en pacientes con índice de masa corporal elevado¹⁴.
- No se recomienda en las gestaciones gemelares con gemelo evanescente, se visualice o no embrión^{29, 14}. En caso de considerarse su realización, se individualizará el momento de la prueba y se proporcionará un asesoramiento detallado sobre sus limitaciones y posibles resultados.

En las gestaciones múltiples de más de dos fetos tanto la bioquímica materna como la prueba de ADN-Ic no resultan aplicables por lo que se seguirán protocolos específicos para este tipo de gestaciones.

Cribado en gestantes con criterios de alto riesgo

Se garantizará la valoración del riesgo individual en las gestantes y en aquellas en las que se confirme que cumplen criterios de alto riesgo, su seguimiento a través de protocolos de actuación específicos, que se contemplan fuera del objetivo del programa poblacional de cribado prenatal de anomalías cromosómicas. Esto incluye a las gestantes con antecedente de aneuploidía en una gestación previa.

5.3. Interpretación de los resultados de las pruebas de cribado

5.3.1. Test combinado del primer trimestre

Para el cálculo del riesgo de T21 y T18/13 se emplean los valores obtenidos en los marcadores ecográficos (TN) y bioquímicos (β -hCG libre y PAPP-A) ajustados por la edad materna, y determinadas variables de ajuste (*ver anexo 1, evaluación del riesgo de trisomías*). Estos valores se expresan en MoM. A través de un programa informático, con esta información introducida, y por medio de un modelo de análisis multivariante, se estima el índice de riesgo (IR) y el nivel de riesgo correspondiente para cada gestación.

El criterio actual, aceptado por sociedades científicas y guías nacionales e internacionales, para categorizar los resultados del CCPT es el uso de tres niveles de riesgo diferenciados.

Los puntos de corte para los niveles de riesgo en el CCPT constituyen un factor clave en la estrategia de cribado contingente con la prueba de ADN-Ic, debido a que afectan tanto la precisión de la prueba (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) como los costes. Determinar el punto de corte más adecuado para la prueba de cribado primaria es importante para optimizar el coste-efectividad de la estrategia de cribado contingente³.

Los puntos de corte se establecen en base a la evidencia científica, priorizando el equilibrio entre sensibilidad y TFP según el rendimiento esperado del cribado. Asimismo, se considera la eficiencia en la asignación óptima de recursos (coste de oportunidad) y se aplica un criterio ético que garantice una relación beneficio-riesgo favorable para las gestantes¹⁴.

Actualmente, la generalización del test de ADN-Ic en la estrategia de cribado contingente, y la reducción de su coste, junto a la presión social por acceder a pruebas más sensibles y seguras, han justificado las modificaciones y actualizaciones de los puntos de corte, mejorando la eficiencia y seguridad³, teniendo siempre en consideración lo referido anteriormente.

Acorde a la evidencia científica y recomendaciones actuales, y en concreto, en base a las últimas recomendaciones establecidas por la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO), se consideran los siguientes puntos de corte de riesgo en el CCPT, utilizando la edad materna en el momento de la realización del cribado. Asimismo, se establecen tres niveles de riesgo:

- Alto riesgo: IR > 1:10
- Riesgo intermedio: IR 1:10 - 1:500
- Bajo riesgo: IR < 1:500

Estos puntos de corte deberán ser revisados en un futuro y someterse a los ajustes precisos conforme a los criterios establecidos.

Recomendaciones:

- Para la expresión e interpretación de los resultados del CCPT se recomienda incluir en el informe, al menos:
 - Datos de la gestante recogiendo variables correctoras; en caso de donación de ovocitos, se considerará como edad materna la edad de la donante en el momento de la donación.
 - Datos bioquímicos: fecha de extracción de la muestra y edad gestacional correspondiente a ella. Resultados de los marcadores expresados en unidades de masa y MoM. Se podría incluir también la fecha de la última regla.
 - Datos ecográficos: fecha del estudio ecográfico y edad gestacional correspondiente a esta. LCC expresada en milímetros y resultado de la TN en milímetros y en MoM.
 - Informe del riesgo: IR de T21 inherente a la edad de la gestante, así como el IR de T21 y de T18/13 y el nivel de riesgo asignado a cada una (T21 y T18/13).
 - Observaciones: se recogerán las observaciones pertinentes en cada caso.
- Los puntos de corte de riesgo establecidos en el CCPT podrán ajustarse y adaptarse en cada territorio en función del grado de implementación del programa de cribado, así como de las circunstancias específicas, incluyendo consideraciones organizativas y recursos disponibles.
- Se recomienda que cualquier ajuste de los puntos de corte esté basado en el análisis de la evidencia generada en cada contexto particular, garantizando siempre la efectividad del cribado y la equidad.

5.3.2. Test de ADN libre circulante

El resultado del test de ADN-Ic podrá ser informado para cada una de las trisomías analizadas (T21, 18, 13) como¹⁶:

- “Alto riesgo”

- “Bajo riesgo”
- “No informativo” o “No resultado”, resultado no concluyente

La proporción de resultados “no informativos” oscila entre el 1 % y el 5-8 %, variando según diferentes estudios y dependiendo de la tecnología empleada, siendo la FF baja la causa más frecuente^{22, 24}. Aproximadamente, en un 50–75 % de los casos, la repetición del análisis con una nueva muestra sanguínea permite obtener un resultado²⁴.

Requisitos:

- El resultado del test de ADN-Ic deberá ser interpretado en el contexto de las demás pruebas clínicas¹⁶.
- Los resultados deberán ser interpretados por profesionales debidamente cualificados, con formación y experiencia en genética, y comunicados a la gestante de forma clara, en el contexto de un adecuado asesoramiento genético, incluyendo las limitaciones y el significado clínico.
- Un resultado de alto riesgo deberá ser confirmado con estudio genético mediante la realización de una técnica invasiva.

Recomendaciones:

- Para la expresión e interpretación del test de ADN-Ic se recomienda incluir en el informe:
 - técnica y metodología empleada, incluida la versión del software utilizado.
 - resultado del cribado para cada uno de los cromosomas estudiados.
 - interpretación de los resultados.
 - recomendaciones: especificar que un resultado de bajo riesgo no descarta totalmente la posibilidad de anomalías en los cromosomas estudiados, al no excluir la posibilidad de un falso negativo. Asimismo, se recomienda informar que el test no es diagnóstico.
 - limitaciones propias del test.
- Si la técnica empleada requiere de un umbral mínimo de FF, se recomienda hacer constar en el informe tanto este umbral mínimo como la FF de la muestra¹⁴.
- Se recomienda informar el rendimiento diagnóstico del test utilizado (valor predictivo positivo [VPP], valor predictivo negativo [VPN], sensibilidad y precisión). En caso de resultado de alto riesgo, se informará el VPP estimado para la anomalía detectada. Asimismo, el resultado de bajo riesgo estará en consonancia con los VPN de cada trisomía¹⁶.

5.4. Conducta ante los resultados de las pruebas de cribado

La actitud recomendada ante los diferentes resultados en las pruebas de cribado se basa en las recomendaciones de la Guía de asistencia práctica de cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas de la SEGO¹⁴.

5.4.1. Test combinado del primer trimestre

Se describe la conducta recomendada ante los distintos índices y niveles de riesgo:

- **ALTO RIESGO: IR > 1:10**
Se recomienda ofertar a la gestante estudio genético (QF-PCR) mediante la realización de una técnica invasiva (BC o amniocentesis según edad gestacional y/o criterios específicos).

- QF-PCR anómala: con carácter general, no serán necesarias pruebas adicionales, excepto en el caso de T21 o 13 en el que se recomendará la realización de cariotipo fetal o en progenitores para consejo genético.
 - QF-PCR con evidencia de contaminación materna: se recomienda el estudio de diferentes pases del cultivo de reserva de la muestra hasta obtener una muestra libre de contaminación materna, a partir de la cual se continuará el análisis genético.
 - QF-PCR normal: se recomienda valoración por especialista y ampliación de estudio genético acorde a la indicación y anomalías detectadas.
- **RIESGO INTERMEDIO: IR 1:10 - 1:500**
 - **IR 1:10 - 1:250:** se recomienda ofrecer a la gestante la posibilidad de realizar cribado contingente con test de ADN-Ic o efectuar estudio genético mediante la realización de una técnica invasiva.
 - **IR 1:251 - 1:500:** se recomienda ofertar la realización de cribado contingente mediante test de ADN-Ic.
 - **RIESGO BAJO: IR < 1:500**
Finalizará el cribado de anomalías cromosómicas.

Recomendaciones:

- Ante la presencia de TN $\geq 3,5$ mm ($\geq p99$) o detección ecográfica de malformación fetal se seguirán las recomendaciones de los protocolos y guías de práctica clínica, ofertando la realización de una técnica invasiva y estudio genético acorde a la valoración por especialista según indicación clínica.
- En el caso de IR 1:10-1:250, en el que se ofrece a la gestante la posibilidad de realizar cribado contingente con test de ADN-Ic o efectuar estudio genético mediante la realización de una técnica invasiva, se recomienda proporcionar toda la información necesaria y detallada sobre estas opciones, garantizando que la elección realizada sea una decisión informada y voluntaria, al igual que en todos los casos.

5.4.2. Test de ADN libre circulante

Se describe a continuación la conducta recomendada a seguir ante los distintos resultados del cribado contingente mediante la prueba de ADN-Ic:

- **ALTO RIESGO:** se recomienda confirmar con estudio genético mediante la realización de una técnica invasiva (BC o amniocentesis según edad gestacional y/o criterios específicos).
 - T21 o T18 y T13 con signos ecográficos sugestivos: se podrá efectuar confirmación mediante BC.
 - T18 y T13 sin signos ecográficos sugestivos: precisará confirmación mediante amniocentesis.
- **BAJO RIESGO:** no serán precisas más pruebas, se continuará control de la gestación.
- **NO INFORMATIVO:** se podría optar por la repetición de la extracción de sangre materna o por la realización de una técnica invasiva³⁰ para estudio genético. Es importante realizar una buena evaluación morfológica fetal para un adecuado asesoramiento a la gestante¹⁴.

Requisitos:

- En el caso de un resultado de alto riesgo para T21 en el test de ADN-Ic, para el estudio genético mediante QF-PCR, realizado para confirmación diagnóstica, se podrá utilizar una muestra obtenida mediante BC o por amniocentesis.
- En el caso de realización de QF-PCR en una muestra obtenida mediante BC y resultado indicativo de T18 o 13 sin signos ecográficos fetales relacionados con la anomalía, deberá realizarse confirmación mediante amniocentesis para comprobar que no se trate de un mosaicismo confinado a la placenta.

Recomendaciones:

- En el caso de resultado no informativo en gestantes con un alto índice de masa corporal (IMC>30), se recomienda la realización de una técnica invasiva³⁰.
- Se podrá valorar también repetir el test de ADN-Ic en unas dos semanas, teniendo en cuenta la edad gestacional, para intentar aumentar la FF y obtener un resultado informativo.

5.5. Comunicación de los resultados

La comunicación de los resultados del cribado debe realizarse de manera clara, rigurosa y confidencial, garantizando que la información se transmita con celeridad, especialmente en el caso de resultados de alto riesgo, y que vaya acompañada de un adecuado asesoramiento, incluido el asesoramiento genético en los casos en que se precise.

5.5.1. Información a la gestante cribada

Requisitos:

- Tras la realización de la prueba de cribado se informará del resultado a la gestante que ha participado en el programa y se ofrecerá asesoramiento personalizado.
- El proceso de transmisión de resultados deberá realizarse siempre en un espacio que asegure la privacidad y protección de los datos de la gestante. La información es confidencial.
- Las gestantes participantes deben tener un conocimiento del programa de cribado y deberán recibir los resultados de las pruebas de cribado acompañados de información sobre los pasos siguientes. Asimismo, se tramitará la realización de la técnica invasiva en caso de ser necesaria, con el consentimiento informado de la gestante.
- La información aportada deberá ser neutra, veraz, actualizada, equilibrada y ajustada a la realidad de la gestante.
- Es imprescindible que la información sea proporcionada por personal cualificado, formado y actualizado en cribado y diagnóstico prenatal, con habilidades para la correcta interpretación de resultados y comunicación clínica.
- Toda comunicación de resultados deberá quedar reflejada en la historia clínica, especificando los aspectos esenciales que se hayan transmitido.
- Cuando existan limitaciones para la toma de decisiones, la información deberá facilitarse ajustándose al nivel de comprensión de la gestante y notificándose debidamente al representante legal, en su caso, en cumplimiento de la legislación vigente.
- Los datos relacionados con el cribado deberán ser protegidos bajo estándares de confidencialidad y sólo accesibles por personal autorizado.

- Se deberán analizar y explicar de manera objetiva todas las opciones para el manejo del embarazo actual a partir de un resultado de alto riesgo confirmado, dentro del marco ético y legal. Se incluirá el acompañamiento personalizado a lo largo del proceso, la opción de interrupción voluntaria conforme a la ley y el acceso a recursos de apoyo psicológico o social.
- Es fundamental comprobar y dejar constancia de que la gestante (y, si corresponde, su representante legal) ha comprendido correctamente la información y las implicaciones del resultado.

Recomendaciones:

- Se recomienda que la entrega de resultados se realice de manera presencial, dentro de un ambiente sereno que facilite la expresión de emociones, especialmente en el caso de resultado de alto riesgo.
- Se recomienda utilizar una comunicación sencilla y adaptada al perfil sociocultural de la gestante, evitando en lo posible tecnicismos y proporcionando explicaciones adicionales cuando sea preciso.
- Sería recomendable contar con herramientas o servicios de interpretación para pacientes con barreras de comunicación, ya sea por idioma, discapacidad auditiva o visual.
- Se recomienda utilizar una actitud empática, ofreciendo la posibilidad de resolver inquietudes, y mostrando sensibilidad ante las reacciones emocionales asociadas al resultado.
- Un resultado de riesgo incrementado en la prueba de cribado puede generar preocupación y ansiedad en la gestante y, cuando proceda, en su pareja. En este caso es esencial transmitir la información de manera equilibrada, sin causar alarma, pero destacando la importancia de obtener un diagnóstico preciso y facilitando el tiempo adecuado para que la gestante pueda procesar la información.
- Se dispondrá de tiempo suficiente para la consulta destinada a explicar un resultado de riesgo incrementado en el cribado, que garantice una comunicación clara, un adecuado asesoramiento y la resolución de las dudas que puedan surgir.
- Se recomienda, cuando así se requiera, facilitar información y datos de contacto para acompañamiento y redes de apoyo, sugiriendo, si la persona lo desea, el contacto con asociaciones, entidades o grupos de apoyo que puedan ofrecer información y soporte complementario.

5.5.2. Información a los/as profesionales de atención primaria, atención hospitalaria y demás profesionales implicados/as

Los profesionales de atención primaria, atención hospitalaria y demás profesionales implicados en la comunicación de los resultados deberán contar con información actualizada sobre el cribado prenatal de anomalías cromosómicas para un correcto asesoramiento a las gestantes y un buen desarrollo del programa.

Requisitos:

- Se debe asegurar que todas las gestantes con un resultado de alto riesgo en las pruebas de cribado tengan acceso rápido y garantizado a pruebas de confirmación diagnóstica.
- Se implementará un sistema de información en las CCAA que permita a los profesionales de atención primaria, atención hospitalaria y demás profesionales vinculados al cribado acceder a los datos de la gestante relacionados con el proceso de cribado.

- El sistema de información permitirá evaluar el seguimiento adecuado de las gestantes con resultado de riesgo incrementado en la prueba de cribado.
- Será requisito que los profesionales implicados en la realización del cribado y seguimiento reciban formación específica y actualización sobre nuevas evidencias, técnicas diagnósticas y manejo de resultados para asegurar una atención óptima y actualizada.

Recomendaciones:

- Se recomienda garantizar una comunicación efectiva entre atención primaria, hospitalaria y otros equipos implicados, que asegure el intercambio oportuno de información y mejore la coordinación del seguimiento y la toma de decisiones.
- Se recomienda impulsar la capacitación de los profesionales para el desarrollo de competencias comunicativas. Asimismo, también se recomienda que estén formados para proporcionar apoyo emocional y ético a las gestantes y sus familias tras un resultado de alto riesgo, orientándoles de forma clara y equilibrada sin causar alarma injustificada.

5.5.3. Información a personas directoras y gestoras de los centros sanitarios, así como al resto de profesionales sanitarios

Es fundamental elaborar un informe anual de evaluación de resultados, el cual debe estar accesible para todos los profesionales sanitarios involucrados en el programa incluyendo también a las autoridades sanitarias, Salud Pública y el personal directivo y gestor de los centros sanitarios. Esto les permitirá apreciar los avances logrados con el programa de cribado, favorecer una mayor implicación de todos los profesionales participantes y contribuir a la toma de decisiones orientadas a la mejora continua del programa.

5.6. Pérdida de casos en el seguimiento

Se considera pérdida en el seguimiento a aquellas gestantes que no acuden a las pruebas de confirmación diagnóstica o a cualquier control posterior requerido tras un resultado de alto riesgo en el cribado, sin que conste registrada su decisión de no continuar el seguimiento. Esta pérdida representa un desafío significativo para el adecuado desarrollo del programa de cribado, pues puede afectar negativamente la validez y calidad de los resultados poblacionales.

Como criterio general, se establece que cuando las pérdidas en el seguimiento superan el 20 % del total de casos de alto riesgo, la validez de los resultados del programa podría verse comprometida. Por ello, es importante tener conocimiento de ellas y notificarlas.

Comprender los factores que contribuyen a la pérdida en el seguimiento es clave para implementar mejoras en los protocolos y aumentar la efectividad del programa de cribado. En este sentido, la realización de estudios cualitativos puede aportar información valiosa sobre las causas subyacentes a estas pérdidas y facilitar estrategias para mejorar la adherencia de las gestantes al proceso.

Entre las medidas recomendadas para reducir estas pérdidas se incluye la necesidad de contar con un equipo interdisciplinario comprometido, la implementación de campañas de sensibilización dirigidas a la población subrayando la importancia de completar todo el proceso y la mejora continua en las bases de datos y sistemas de información, garantizando su diseño para la identificación sistemática y oportuna de estos casos perdidos. Asimismo, es fundamental establecer vías efectivas de comunicación tanto con las gestantes como con los profesionales

implicados, para fomentar la adherencia y disminuir la pérdida por debajo del 10 % del total de casos.

Estas acciones contribuyen a fortalecer la efectividad del programa y asegurar un seguimiento adecuado que repercuta positivamente en los resultados en salud pública.

6. CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

En el programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas, es fundamental contar con técnicas que permitan confirmar o descartar los resultados de alto riesgo obtenidos en las pruebas de cribado, con el fin de alcanzar un diagnóstico definitivo. Para ello, se emplean técnicas invasivas que permiten la obtención de material biológico para estudio genético, siendo las más utilizadas la BC y la amniocentesis.

La elección de la técnica a emplear deberá basarse en las características específicas de cada caso, sin limitarse exclusivamente a la experiencia técnica del profesional.

6.1. Biopsia corial

La BC consiste en la obtención de vellosidades coriales para su posterior estudio, existiendo dos vías para su realización, la transcervical y la transabdominal, sin diferencias significativas entre ambas respecto a la tasa de pérdida gestacional (estimada entre 0,1-0,2 %, riesgo real atribuible a la técnica per se) o la tasa de éxito para consecución de la muestra (99 % en manos expertas)¹⁴. Es un procedimiento que requiere de entrenamiento y experiencia suficientes del profesional, así como de su equipo y de la Unidad/laboratorio de Genética, ya que tanto las tasas de obtención del resultado como las de pérdida gestacional estarán relacionadas directamente con estos factores^{31, 32}.

Se considera que proporciona un resultado válido en el 99 % de los casos. En el 1 % será preciso recurrir a la realización de otra técnica invasiva por contaminación materna, fracaso del cultivo o resultados citogenéticos no concluyentes debido a la sospecha de un mosaicismo confinado a placenta¹⁴.

Requisitos:

- La BC se realizará entre las 10+0 y las 14+6 semanas, preferentemente entre las 11+0 y 13+6 semanas³¹.
- La BC se considerará la prueba de confirmación diagnóstica de elección en el primer trimestre de gestación tras un resultado de alto riesgo en la prueba primaria de cribado (CCPT) o en la prueba de cribado contingente (ADN-Ic).
- La BC permite la confirmación de los casos de alto riesgo de T21 y de alto riesgo de T18 y T13 con presencia de marcadores ecográficos sugestivos de dicha trisomía.
- Se requiere garantizar la realización de BC por profesionales adecuadamente capacitados a través de una formación específica y continuada, con la finalidad de conseguir una técnica eficaz y segura.
- La BC deberá llevarse a cabo mediante un proceso estandarizado, siendo esencial contar con indicadores de calidad que permitan su evaluación sistemática y la implementación de mejoras continuas.
- Se informará a la gestante de manera clara y precisa sobre los plazos previstos para la entrega del resultado del estudio a realizar en la muestra de vellosidades coriales, así como sobre la vía a través de la cual se le comunicará dicho resultado.

- En el caso de que tras el estudio de la muestra de la BC se diagnostique un mosaicismo deberá ofrecerse la realización de una amniocentesis¹⁴.
- En el caso de T18 y T13 sin evidencia de signos ecográficos fetales relacionados con la anomalía, la confirmación también se realizará mediante amniocentesis.

Recomendaciones:

- La adecuada realización de una BC precisa de habilidades desarrolladas mediante formación y experiencia, recomendándose que dicha formación se realice en centros expertos.
- Asimismo, se podrán adoptar modelos formativos basados en simulación, dada la reducción en el número de pruebas invasivas que se realizan actualmente y valorar la centralización de los procedimientos¹⁶. Esta adaptación garantizará la adquisición y el mantenimiento de competencias en un contexto de menor volumen de casos, asegurando la calidad y seguridad asistencial.

6.2. Amniocentesis

La amniocentesis consiste en el acceso a la cavidad amniótica mediante punción transabdominal para obtener una muestra de líquido amniótico, que contiene células de origen fetal.

Al igual que para la BC, se describe un riesgo de pérdida fetal aproximadamente del 0,5-1 %, existiendo evidencia de que el riesgo real atribuible a cada una de estas dos técnicas por se es del 0,1-0,2 %, y el resto de las pérdidas fetales son consecuencia de la condición por la que se indicó la prueba¹⁴. Algunas series reportan cifras del 1 % si la punción es transplacentaria y del 1-2 % ante poco entrenamiento, así como inferiores al 0,01 % en centros con gran experiencia³³.

En general, es un procedimiento técnicamente más sencillo que la BC, con una tasa de éxito cercana al 100 % en profesionales expertos.

La precisión diagnóstica supera el 99 %, siendo poco frecuentes los fracasos de cultivo (menos del 1 %) y la contaminación materna. Es más sencillo obtener el crecimiento de células fetales en líquido amniótico (amniocitos) que el crecimiento de las vellosidades coriales (tejido sólido), y presenta una menor tasa de mosaicismos en comparación con la BC¹⁴.

Requisitos:

- La amniocentesis se realizará a partir de la 15+0 semana de gestación, siendo preferible efectuarla a partir de las 16+0 semana³⁴.
- La amniocentesis se podrá emplear para todas las circunstancias de confirmación¹⁶.
- Ante un diagnóstico de mosaicismo deberá ofrecerse la realización de una amniocentesis.
- Para garantizar una técnica eficaz y segura, la amniocentesis deberá ser realizada por profesionales que hayan recibido formación específica y mantengan una capacitación continuada.
- La amniocentesis requerirá de un proceso estandarizado, siendo fundamental disponer de indicadores de calidad que permitan su evaluación y su mejora.
- Se informará a la gestante de manera clara y precisa sobre los plazos previstos para la entrega de los resultados del estudio a realizar en el líquido amniótico, así como sobre la vía a través de la cual se le comunicará dicho resultado.

Recomendaciones:

- Al igual que en el caso de la BC, la correcta realización de la amniocentesis requiere habilidades específicas adquiridas a través de una formación adecuada y experiencia práctica. Se recomienda que dicha formación se lleve a cabo en centros acreditados.
- Del mismo modo, se podrán implementar programas de formación basados en simulación, considerando la disminución actual en el número de procedimientos invasivos, y valorar la centralización de estas técnicas. Estas medidas permitirán mantener y desarrollar las competencias necesarias en un entorno con menor volumen de casos, garantizando así la calidad y la seguridad en la atención prestada.

6.3. Pruebas genéticas

Las muestras obtenidas mediante las técnicas invasivas son empleadas para la realización de las pruebas genéticas, utilizándose tanto técnicas citogenéticas como moleculares. Cada una de ellas aporta información específica y diferenciada, por lo que la selección de la más adecuada deberá realizarse en función de la sospecha clínica y considerando la aceptación de la gestante según su riesgo individual y preferencias.

6.3.1. Cariotipo

El cariotipo o estudio citogenético es una técnica que analiza tanto el número como la estructura de todos los cromosomas en metafase, utilizando el patrón de bandas específico de cada cromosoma³⁵.

Este análisis proporciona la dotación cromosómica completa en una sola prueba. A diferencia de otras técnicas como la QF-PCR o FISH, el cariotipo permite identificar las anomalías numéricas de todos los cromosomas, así como las anomalías estructurales con un segmento cromosómico involucrado superior a 5-10 Mb³⁵.

El número mínimo de bandas para un cariotipo prenatal suele variar entre 250-400, según el tejido de origen y la indicación clínica³⁵, aunque en algunos protocolos se recomienda alcanzar entre 400-550 bandas para mejorar la resolución diagnóstica. El estudio se realiza en al menos 20 células en metafase provenientes de dos cultivos primarios, lo que permite aumentar la capacidad de detección de mosaicismos de bajo grado.

El cariotipo presenta una precisión diagnóstica superior al 99 % para la detección de aneuploidías.

Se ha observado que los estudios citogenéticos prenatales realizados en vellosidades coriales pueden revelar discrepancias fetoplacentarias en aproximadamente el 1-2 % de los casos. Por este motivo, es necesario confirmar determinados cariotipos anómalos, identificados en muestras de vellosidades, mediante el análisis de células de origen exclusivamente fetal, como las obtenidas del líquido amniótico. La T21 se considera un resultado fiable. Sin embargo, en el caso de las T18 y 13, en ausencia de signos ecográficos fetales relacionados, es necesario comprobar en líquido amniótico, así como ante cualquier anomalía en mosaico con una línea celular normal.

En la práctica clínica actual, el microarray genómico se ha incorporado de forma creciente al diagnóstico prenatal invasivo, utilizándose de manera complementaria al cariotipo convencional para lograr un análisis genético más completo, preciso y clínicamente útil.

En este contexto, se sigue recomendando el cariotipo convencional (fetal o en progenitores) para el consejo genético cuando el diagnóstico rápido mediante QF-PCR detecta una T21 o 13¹⁴. En estos casos, el cariotipo permite distinguir entre una trisomía libre y una trisomía por translocación, lo que tiene implicaciones importantes para el asesoramiento genético y el riesgo de recurrencia familiar.

Requisitos:

- La interpretación del cariotipo deberá ser realizada por personal cualificado con experiencia en diagnóstico prenatal citogenético para garantizar la fiabilidad del resultado.
- En el caso de que el número de metafases evaluables fuese menor de 20, el resultado, al ser considerado subóptimo, deberá reflejarse en el informe.

6.3.2. QF-PCR (Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction)

La QF-PCR (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente) es una técnica citogenético-molecular basada en la amplificación, mediante PCR, de secuencias repetitivas específicas del ADN denominadas STR (Short Tandem Repeats) o marcadores microsátélites, localizados en los cromosomas de interés. Estos fragmentos amplificados se marcan con fluorocromos y se cuantifican mediante electroforesis capilar, permitiendo determinar el número de cromosomas presentes por célula³⁶.

Entre las ventajas de la técnica destacan su rapidez, bajo coste, automatización y alta fiabilidad³⁷, con obtención de un resultado en más del 99 % de las muestras³⁵ además del pequeño volumen de muestra necesario, no requerir cultivo celular y la posibilidad de detección de contaminación celular materna³⁵. Como limitaciones principales, solo analiza cromosomas predefinidos, quedando ciega a otras alteraciones, y no permite detectar mosaicos de bajo grado (<20 %).

El objetivo principal de la QF-PCR en el programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas es el diagnóstico rápido de las T21, 18 y 13, ya que permite ofrecer un resultado en 24-48 h.

Requisitos:

- En todas las muestras obtenidas mediante una técnica invasiva se realizará un estudio rápido de aneuploidías mediante QF-PCR para cuantificar el número de cromosomas 21, 18, 13¹⁴. Este permitirá también detectar la posibilidad de contaminación celular materna y la cigosidad en el caso de gestación gemelar.

Recomendaciones:

- Hay que tener en cuenta que tras un resultado de QF-PCR normal, en casos de bajo riesgo de aneuploidía, existe un riesgo residual del 0.05 % de un fenotipo desfavorable³⁵. Por este motivo, ante un resultado de QF-PCR normal, es recomendable la valoración por especialista y ampliación de estudio genético acorde a la indicación y anomalías detectadas¹⁴.
- En caso de resultado de QF-PCR anómalo compatible con T21 o T13, se recomienda la realización de cariotipo fetal o parental, con el objetivo de facilitar un adecuado asesoramiento genético en futuras gestaciones, incluyendo la estimación del riesgo de recurrencia y las opciones reproductivas disponibles.

- En caso de resultado de QF-PCR anómalo compatible con T18, podrá considerarse la realización de estudio genético complementario de forma individualizada en función del contexto clínico y de las necesidades de asesoramiento.

6.3.3. FISH (Fluorescent in situ hybridization)

La FISH (hibridación in situ fluorescente) utiliza sondas fluorescentes que se unen exclusivamente a la región cromosómica complementaria. Mediante un microscopio de fluorescencia es posible visualizar tanto la cantidad de señales fluorescentes (permitiendo identificar el número de cromosomas) como la localización de las mismas. Utilizando sondas para los cromosomas 21, 18, 13 es posible diagnosticar las aneuploidías de estos cromosomas. Se puede utilizar en células en interfase no cultivadas y en células cultivadas, incluso en metafases³⁶. Es capaz de detectar mosaicismos cromosómicos por debajo del 20 % de porcentaje celular¹⁶; sin embargo, presenta limitaciones, como la imposibilidad de detectar de forma general la contaminación materna en la muestra o determinar la cigosidad en gestaciones múltiples.

Esta técnica se ha ido sustituyendo por otras como la QF-PCR para el análisis rápido de aneuploidías y el microarray como técnica complementaria de mayor resolución.

6.3.4. Microarray

El microarray genómico, conocido también como microarray cromosómico, micromatriz, cariotipo molecular o array, es una técnica basada en la hibridación de ADN sobre una matriz de sondas distribuidas a lo largo de todo el genoma. Esta metodología detecta con alta sensibilidad pérdidas y ganancias de material genético, denominadas variantes en el número de copias (CNV, por sus siglas en inglés). Permite detectar tanto aneuploidías como cambios submicroscópicos (microdeleciones y microduplicaciones) no identificables mediante cariotipo convencional³⁸.

Diversos estudios han evaluado la viabilidad de los microarrays en diagnóstico prenatal y han demostrado que la mayoría de las alteraciones (un 99,5 %) detectadas por cariotipo serían también detectables por microarrays³⁹, si bien ambas técnicas son complementarias.

A diferencia del cariotipo, no detecta las reorganizaciones equilibradas, y al igual que él, tampoco detecta variantes de nucleótido sencillo (SNVs), y puede no detectar ciertos casos de mosaicismo, especialmente si la línea celular en mosaico no está representada en la muestra analizada o si una de las dos líneas celulares está presente en un porcentaje inferior al 20 %³⁵.

Se considera que la resolución del microarray genómico es entre 10 y 1.000 veces superior a la del cariotipo tradicional, y suele ofrecer un tiempo de respuesta más corto, ya que habitualmente no requiere cultivo celular para el análisis, siempre que se obtenga la cantidad mínima necesaria de ADN para el estudio.

Existen dos tecnologías principales de microarray:

- Microarray de hibridación genómica comparada (array-CGH): es el más utilizado en diagnóstico prenatal, por su alta resolución. No detecta la contaminación materna.
- Microarray de SNPs (polimorfismos de nucleótido único): no requiere realización previa de QF-PCR, aunque su resolución y calidad pueden ser inferiores a las del array-CGH.

Cualquier muestra fetal que aporte una cantidad suficiente de ADN es adecuada para la realización de un microarray, incluyendo vellosidades coriales, líquido amniótico, sangre u otros fluidos o tejidos fetales.

Recomendaciones:

- En el caso de utilizar array-CGH se recomienda la realización de QF-PCR previa para descartar la contaminación materna de las muestras.
- Es recomendable establecer un cultivo celular de reserva, ya que puede ser necesario para obtener ADN adicional o para realizar cariotipo u otras técnicas en caso necesario.
- En el caso de realizar una técnica invasiva en una gestante cuya ecografía no muestre hallazgos significativos, se podrá considerar tanto la realización de un cariotipo convencional como el uso de microarray, aunque la mayoría de las guías de práctica clínica actuales recomiendan preferentemente este último.
- Se recomienda, en su caso, proporcionar a la gestante una explicación detallada sobre las ventajas y limitaciones de la técnica de microarray, así como sobre la posibilidad de detectar hallazgos de difícil interpretación.

6.3.5. Exoma prenatal

El análisis de exoma prenatal es una técnica genética avanzada que permite identificar variantes asociadas a enfermedades monogénicas en el feto. Esta técnica no está indicada para el cribado de anomalías cromosómicas y su aplicación se reserva para situaciones específicas bajo criterio clínico, principalmente cuando las pruebas habituales (cariotipo o microarray) resultan negativas y persiste la sospecha de enfermedad genética³⁵.

7. CONSULTA PRECONCEPCIONAL

La consulta preconcepcional está dirigida a todas las mujeres o parejas que planifican un embarazo, siendo su objetivo fundamental optimizar la salud materna y fetal antes de la concepción. Mediante esta consulta se evalúan factores de riesgo que pueden influir en el curso y pronóstico de la gestación, incluyendo la detección de aquellas parejas con un mayor riesgo de anomalías cromosómicas.

La consulta preconcepcional incluye la realización de^{40, 41}:

- Una correcta anamnesis: es la principal herramienta para identificar circunstancias relevantes para el futuro reproductivo de la pareja. Se recogen antecedentes médicos personales, familiares y reproductivos, así como factores psicosociales y ambientales. Una anamnesis adecuada permitirá identificar factores de riesgo genético, como anomalías cromosómicas previas o enfermedades hereditarias.
- Exploración clínica
- Exploraciones complementarias: incluyen pruebas básicas de laboratorio y cribado de enfermedades infecciosas. Se valorarán estudios adicionales ante factores de riesgo detectados durante la anamnesis o según la prevalencia de ciertas patologías en la población.
- Detección y adecuado manejo de enfermedades crónicas que aumentan el riesgo de anomalías fetales.
- Evaluación de los tratamientos farmacológicos actuales, incluyendo también productos de herboristería y naturopatía, con asesoramiento sobre los riesgos asociados, si los hubiera.
- Revisión del estado vacunal y administración de vacunas si procede.

- Evaluación de hábitos tóxicos y promoción de estilos de vida saludables en la mujer o la pareja: asesoramiento sobre la importancia de no consumir tabaco, alcohol y otras sustancias, manteniendo una alimentación equilibrada y una actividad física adecuada.
- Inicio de medidas para la prevención de los defectos del tubo neural y valoración de la necesidad de suplementación farmacológica de nutrientes.
- Valoración de factores psicosociales y económicos que permita identificar vulnerabilidades y necesidades, facilitando el acceso a recursos sociales o derivación a servicios especializados cuando sea necesario.
- Información y consejo reproductivo, incluyendo la planificación familiar adecuada según la edad y condiciones médicas de la paciente, así como información sobre fertilidad y opciones reproductivas.
- Derivación a consulta de asesoramiento genético en al menos los siguientes casos:
 - antecedentes familiares de enfermedades genéticas.
 - hijos previos con malformaciones o trastornos genéticos.
 - portadores conocidos de enfermedades hereditarias.
 - consanguinidad (pareja con parentesco).
 - resultados anormales en pruebas previas.

Implicaciones en el cribado de anomalías cromosómicas:

- La consulta preconcepcional es la oportunidad idónea para informar a la mujer o la pareja sobre la existencia del cribado prenatal de anomalías cromosómicas, sus características y limitaciones, y sobre las diferentes pruebas de cribado.
- Permite identificar factores de riesgo aumentado para aneuploidías como la edad materna y antecedentes familiares y reproductivos, detectando a las parejas con un mayor riesgo de anomalías cromosómicas.
- En estos casos, tras valorar la información aportada por la pareja y los estudios necesarios para llegar a un diagnóstico, se asesorará a la familia acerca de los riesgos y las alternativas reproductivas disponibles.
- El asesoramiento genético se realizará, siempre que sea posible, en Unidades de Genética. El profesional debidamente cualificado proporcionará información sobre las implicaciones médicas del trastorno, el riesgo de ocurrencia o recurrencia, las opciones para reducir dicho riesgo si las hubiera, y asesorará a la pareja en la elección de la alternativa reproductiva más acorde a sus valores y circunstancias.
- La consulta preconcepcional permite planificar la estrategia diagnóstica o de cribado en función de los riesgos individualizados, mejorando la eficiencia, el rendimiento y la utilidad del programa de cribado.

Una adecuada preparación preconcepcional contribuye a una mejor salud materna, disminuye la incidencia de anomalías cromosómicas y mejora los resultados perinatales, reduciendo la morbimortalidad materno-fetal.

8. EVALUACIÓN DEL PROGRAMA

La evaluación constituye un pilar fundamental en la gestión y mejora continua de un programa de cribado organizado. Este proceso sistemático tiene como objetivo principal valorar la calidad, el impacto y el rendimiento del programa, permitiendo identificar áreas de éxito y oportunidades para optimizar los resultados.

Para efectuar una evaluación eficaz, es necesario definir unos objetivos claros y establecer mecanismos para la recopilación, análisis e interpretación de los datos que reflejen el grado de consecución de dichos objetivos, y llevar a cabo las acciones necesarias. La implementación de un sistema de información robusto es imprescindible para obtener datos completos y actualizados desde las principales fuentes de información.

La evaluación debe apoyarse en un conjunto consensuado de indicadores de proceso y resultado, orientados a medir aspectos clave del programa. Estos indicadores se basarán en los establecidos por las guías europeas de garantía de calidad en cribado y diagnóstico precoz, promoviendo la estandarización y comparabilidad a nivel del SNS.

Se definirán los indicadores que se van a utilizar, así como los criterios o estándares, la periodicidad de la evaluación, la fuente de los datos para la elaboración de los indicadores y los responsables de llevar a cabo la evaluación⁴².

Los indicadores del programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas serán consensuados en el marco de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública del SNS, que elaborará el documento de consenso del sistema de información del programa poblacional de cribado prenatal del SNS, el cual recogerá dichos indicadores.

La evaluación del programa de cribado prenatal de anomalías cromosómicas permitirá la toma de decisiones fundamentadas para ajustes estratégicos y operativos del programa, promoviendo la mejora continua y adaptación constante a las necesidades poblacionales.

ANEXOS

Anexo 1. Evaluación del riesgo de trisomías

Figura 1. Ejemplo de calculadora para la predicción del riesgo de trisomías: calculadora de *The Fetal Medicine Foundation* para la predicción del riesgo entre las semanas 11 y 13.*

Evaluación de riesgos

Riesgo de trisomías entre las 11 y 13 semanas

Registre la siguiente información y luego presione **Calcular**.

Información del examen	
Fecha del examen	<input type="text"/>
Incluye PAPP-A sérica	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> MoM <input checked="" type="radio"/> Datos sin procesar
Incluye β -hCG libre de suero	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> MoM <input checked="" type="radio"/> Datos sin procesar

Características maternas	Historial médico
Fecha de nacimiento	<input type="text"/>
Peso	<input type="text"/> <input type="text"/> kilogram <input type="text"/> libras
Origen racial	<input type="text"/>
Método de concepción	<input type="text"/>
Único o gemelos	<input type="text"/>
Fumar durante el embarazo	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Bebé/feto anterior con T21	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Bebé/feto anterior con T18	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Bebé/feto anterior con T13	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
	Historia obstétrica
	<input type="radio"/> Nulípara (sin embarazos previos de ≥ 24 semanas)
	<input type="radio"/> Partos (al menos un embarazo de ≥ 24 semanas)

Mediciones a 11-13 w	
Longitud cráneo-caudal del feto	<input type="text"/> mm
Translucencia nucal	<input type="text"/> mm
Frecuencia cardíaca fetal	<input type="text"/> lpm
Mediciones bioquímicas	
Medición de PAPP-A	<input type="text"/> Analizador <input type="text"/>
Medición de β -hCG libre	<input type="text"/> Analizador <input type="text"/>
Fecha de medición	<input type="text"/>

Calcular el riesgo

Fuente: Adaptado de *The Fetal Medicine Foundation*¹².

* Nota: Existen otros programas o software estadístico que incluyen parámetros adicionales, como la talla materna, para una estimación más ajustada del riesgo.

Anexo 2. Rendimiento de los métodos de cribado

Tabla 1. Resultados comparativos de los métodos de cribado.

Method of screening	Detection rate (%)	False-positive rate (%)
MA	30	5
First trimester		
MA + fetal NT	75–80	5
MA + serum free β -hCG and PAPP-A	60–70	5
MA + NT + free β -hCG and PAPP-A (combined test)	85–95	5
Combined test + nasal bone or tricuspid flow or ductus venosus flow	93–96	2.5
Second trimester		
MA + serum AFP, hCG (double test)	55–60	5
MA + serum AFP, free β -hCG (double test)	60–65	5
MA + serum AFP, hCG, uE3 (triple test)	60–65	5
MA + serum AFP, free β -hCG, uE3 (triple test)	65–70	5
MA + serum AFP, hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)	65–70	5
MA + serum AFP, free β -hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)	70–75	5
MA + NT + PAPP-A (11–13 weeks) + quadruple test	90–94	5

MA, maternal age; NT, nuchal translucency; β -hCG, β -human chorionic gonadotrophin; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-A.

Fuente: Referencia¹³.

Anexo 3. Marcadores bioquímicos y ecográficos

Tabla 2. Características bioquímicas y ecográficas de las trisomías 21, 18 y 13.

	Euploide	Trisomía 21	Trisomía 18	Trisomía 13
Modelo de mezcla NT				
Distribución independiente de CRL, %	5	95	70	85
Mediana de NT independiente de CRL, mm	2.0	3.4	5.5	4.0
Mediana de β -hCG libre sérica, MoM	1.0	2.0	0.2	0.5
PAPP-A sérica mediana, MoM	1.0	0.5	0.2	0.3
Hueso nasal ausente, %	2.5	60	53	45
Regurgitación tricúspide, %	1.0	55	33	30
Conducto venoso con onda a invertida, %	3.0	66	58	55

Fuente: Referencia¹³.

Anexo 4. Exploración de translucencia nucal. Protocolo de medición FMF

Protocolo de medición

- El período gestacional debe ser de 11 a 13 semanas y seis días.
- La longitud cráneo-caudal del feto debe estar comprendida entre 45 y 84 mm.
- La ampliación de la imagen debe ser tal que la cabeza y el tórax del feto ocupen toda la pantalla.
- Se debe obtener una proyección medio sagital del rostro. Esta se define por la presencia de la punta ecogénica de la nariz y la forma rectangular del paladar en la parte anterior, el diencéfalo translúcido en el centro y la membrana nucal en la parte posterior. Pequeñas desviaciones del plano medio exacto impedirían la visualización de la punta de la nariz y la visibilidad del maxilar.
- El feto debe estar en posición neutra, con la cabeza alineada con la columna vertebral. Cuando el cuello fetal está hiperextendido, la medida puede aumentarse erróneamente, y cuando el cuello está flexionado, puede disminuirse erróneamente.
- Se debe tener cuidado de distinguir entre la piel fetal y el amnios.
- Siempre debe medirse la parte más ancha de translucidez.
- Las mediciones deben tomarse con el borde interno de la línea horizontal del calibrador colocado **SOBRE** la línea que define el espesor de la translucencia nucal: la barra transversal del calibrador debe ser tal que sea apenas visible ya que se fusiona con la línea blanca del borde, no en el líquido nucal.
- Al ampliar la imagen (antes o después de congelar el zoom), es importante reducir la ganancia. Esto evita el error de colocar el calibrador en el borde borroso de la línea, lo que provoca una subestimación de la medida nucal.
- Durante la exploración se debe tomar más de una medición y se debe registrar en la base de datos la máxima que cumpla todos los criterios anteriores.
- El cordón umbilical puede rodear el cuello fetal en aproximadamente el 5% de los casos, lo que puede producir un falso aumento de la TN. En estos casos, las mediciones de la TN por encima y por debajo del cordón son diferentes y, para calcular el riesgo, es más adecuado utilizar el promedio de ambas mediciones.

Fuente: Referencia²⁰.

Anexo 5. Influencias biológicas en la fracción fetal

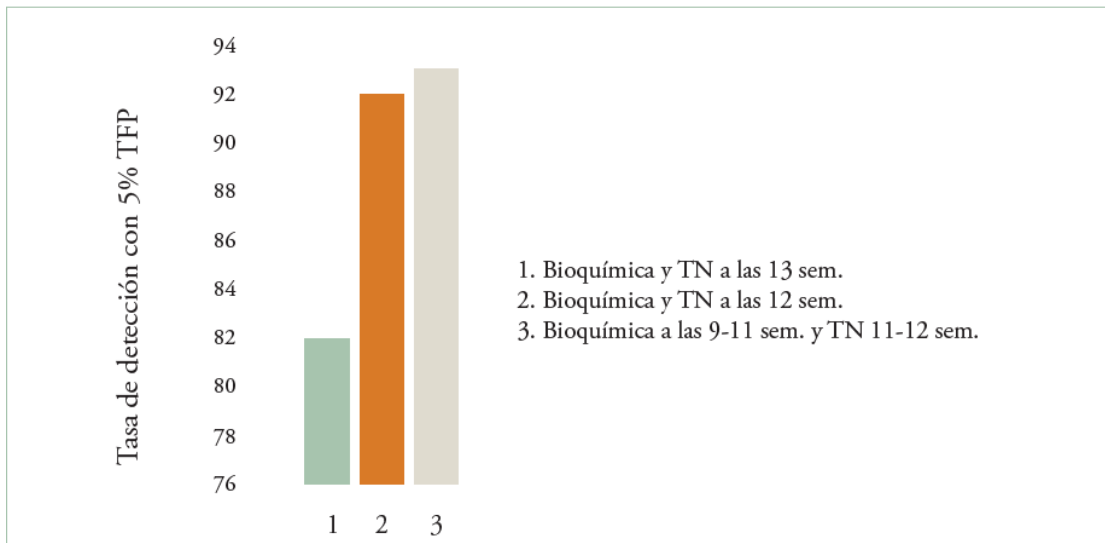
Tabla 3. Resumen de factores fetoplacentarios y maternos que influyen en la FF.

	Efecto sobre la fracción fetal
Factores fetoplacentarios	
Edad gestacional (EG)	Aumenta con EG
Longitud craneocaudal (LCC)	Aumenta con LCC
Mosaicismo	Disminuye
Aneuploidía fetal	Variable
Triploidía	Disminuye
Embarazo múltiple	La FF total aumenta, pero la FF disminuye por feto
Factores maternos	
Peso materno	Disminuye con el aumento del peso materno.
Enfermedad autoinmune materna	Disminuye con la enfermedad materna activa
Heparina de bajo peso molecular	Posible disminución
PAPP-A sérica	Aumenta
Beta-hCG libre en suero	Aumenta
Etnicidad	Variable
Concepción mediante tecnología de reproducción asistida	Disminuye
Paridad	Disminuye
Edad materna	Disminuye

Fuente: Adaptado de referencia²².

Anexo 6. Eficacia de los distintos modelos de aplicación del CCPT

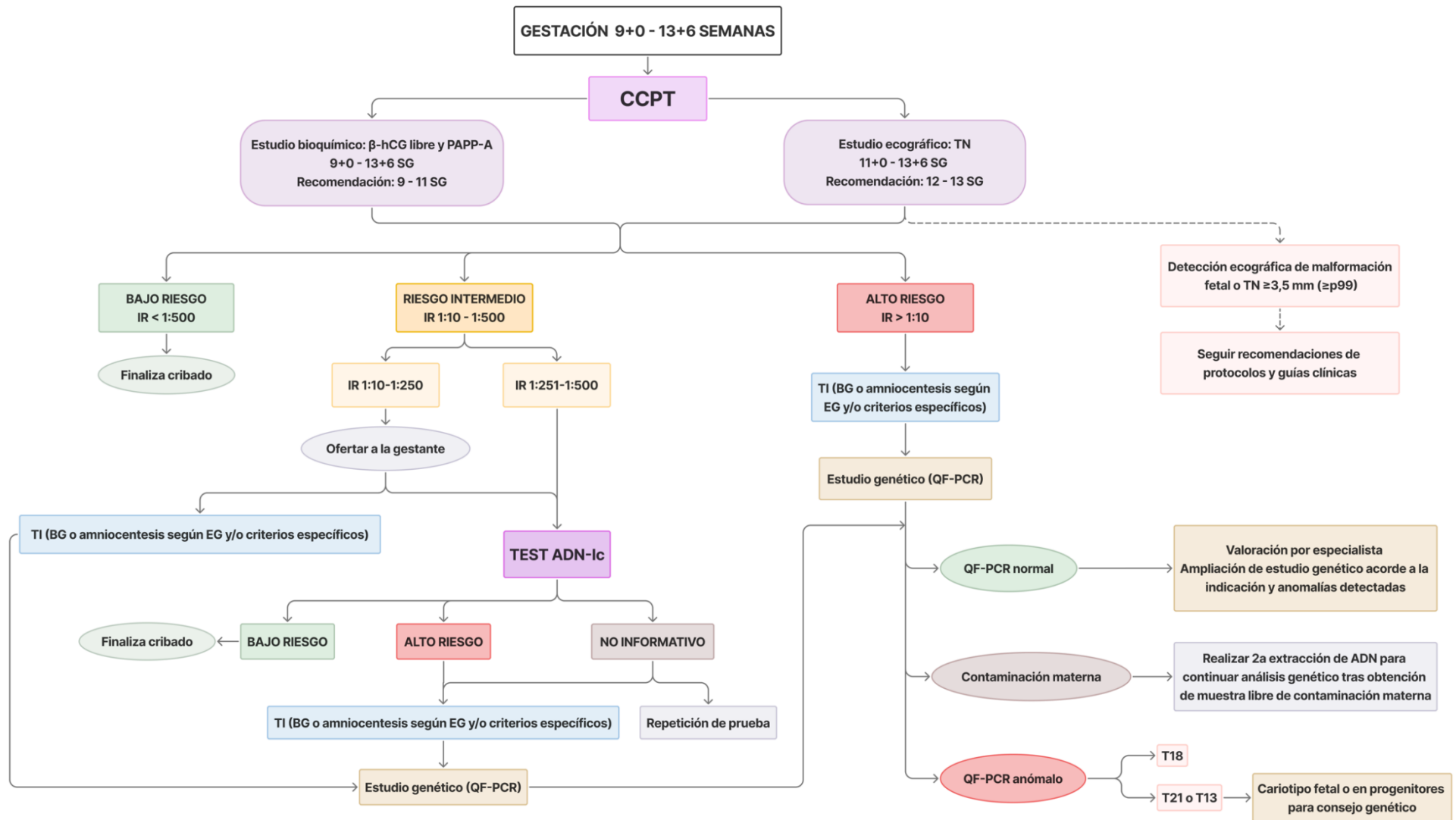
Figura 2. Comparación de las tasas de detección de los distintos modelos de aplicación del CCPT.



Fuente: Referencia¹⁴.

Anexo 7. Estrategia de Cribado

Algoritmo 1. Estrategia de cribado y conducta recomendada ante los resultados de las pruebas de cribado



BIBLIOGRAFÍA

- ¹Molina García F.S. Métodos de cribado de aneuploidías en diagnóstico prenatal. Elsevier, 2010. DOI:10.1016/j.diapre.2010.01.004. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-economia-unam-115-pdf-S2173412711000072> (último acceso 19 de junio de 2025).
- ²Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. Elsevier, 2012. DOI: 10.1016/j.diapre.2012.06.013. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-diagnostico-prenatal-327-articulo-guia-practica-clinica-diagnostico-prenatal-S2173412712001059> (último acceso 20 de junio de 2025).
- ³Bayón Yusta JC, Orruño Aguado E, Portillo Villares MI, Asua Batarrita J. Cribado prenatal para la detección del síndrome de Down mediante el análisis de ADN fetal en sangre materna. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2016. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
- ⁴Orphanet, Conocimiento sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos <https://www.orpha.net/es/disease> (último acceso 26 de junio de 2025).
- ⁵Varela-Lema L., Puñal-Riobóo J, Ballini L. Screening of fetal trisomies 21, 18 and 13 by noninvasive prenatal testing. Rapid assessment of other health technologies using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment. EUnetHTA Project ID: OTCA03. 2018.
- ⁶García Pérez L, Ferrer Rodríguez J, Pino Sedeño T, Álvarez de la Rosa Rodríguez M, Imaz Iglesia I, Toledo Chávarri A, Bayón Yusta JC, Valcárcel Nazco C, Brito García N, Cuéllar Pompa L, Ramos García V, Serrano Aguilar P. Análisis de ADN fetal en sangre materna para la detección de trisomías 21, 18 y 13. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2016. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- ⁷Ministerio de Sanidad. Orden SND/606/2024, de 13 de junio, por la que se crea el Comité Asesor para la Cartera Común de Servicios en el Área de Genética, y por la que se modifican los anexos I, II, III, VI y VII del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. BOE Núm. 147, de 18 de junio de 2024. Sec. I. Pág. 70588. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2024/06/18/pdfs/BOE-A-2024-12290.pdf> (último acceso 24 de junio de 2025).
- ⁸Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Jefatura del Estado. «BOE» núm. 294, de 06 de diciembre de 2018. Referencia: BOE-A-2018-16673. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2018/BOE-A-2018-16673-consolidado.pdf> (último acceso 24 de junio de 2025).
- ⁹Jefatura del estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE núm. 159, de 4 de julio de 2007, páginas 28826 a 28848. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf> (último acceso 24 de junio de 2025).
- ¹⁰Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Jefatura del Estado «BOE» núm. 274, de 15 de noviembre de 2002. Referencia: BOE-A-2002-22188. Disponible en:

<https://www.boe.es/buscar/pdf/2002/BOE-A-2002-22188-consolidado.pdf> (último acceso 25 de junio de 2025).

¹¹Ley 8/2021, de 2 de junio, por la que se reforma la legislación civil y procesal para el apoyo a las personas con discapacidad en el ejercicio de su capacidad jurídica. Jefatura del Estado «BOE» núm. 132, de 03 de junio de 2021 Referencia: BOE-A-2021-9233. Disponible en:

<https://www.boe.es/buscar/pdf/2021/BOE-A-2021-9233-consolidado.pdf> (último acceso 28 de abril de 2026).

¹²The Fetal Medicine Foundation. (s.f.). Calculadora de riesgo de trisomías. Disponible en <https://www.fetalmedicine.org/> (último acceso 25 de junio de 2025).

¹³Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011 Jan; 31(1):7-15. doi: 10.1002/pd.2637. PMID: 21210475.

¹⁴Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. Guía de asistencia práctica. Publicación 2017. Actualización: 2025.

¹⁵Comas C, Echevarría M, Rodríguez MA, Rodríguez I, Sabriá J. Control de calidad en el cribado prenatal de aneuploidías. *Diag Prenat* 2012; 23: 15-24.

¹⁶Prieto-García B, Adiego B, Suela J, Martín I, Santacruz B, García-Planells J, Gil M, González C, Eva Barrenechea. Cribado y diagnóstico prenatal de anomalías genéticas: recomendaciones de consenso SEGO, SEQCML, AEDP. *Adv Lab Med.* 2020 Jun 22; 1(3): 20190040. Spanish. doi: 10.1515/almed-2019-0040. PMCID: PMC10197968.

¹⁷The Fetal Medicine Foundation. (s.f.). Disponible en: <https://fetalmedicine.org/fmf-certification-2/nuchal-translucency-scan> (último acceso 21 de julio de 2025).

¹⁸Arenas J. Puerto B, Puente J.M, Sainz J.A, Álvaro M. Guía de asistencia práctica de la Sección de Ecografía Obstétrica-Ginecológica de la SEGO. Guía de la exploración ecográfica del I trimestre. *Prog Obstet Ginecol* 2022; 65: 240-290.

¹⁹Nicolaides KH, Falcón O. La ecografía de las 11–13+6 semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres, 2004.

²⁰Fetal Medicine Foundation. Nuchal translucency scan. <https://fetalmedicine.org/fmf-certification-2/nuchal-translucency-scan> (último acceso 21 de julio de 2025).

²¹Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Sep;50(3):302-314. doi: 10.1002/uog.17484. Epub 2017 Jul 27. Update in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jun; 53(6): 734-742. doi: 10.1002/uog.20284. PMID: 28397325.

²²Hui L, Bianchi DW. Fetal fraction and noninvasive prenatal testing: What clinicians need to know. *Prenat Diagn.* 2020 Jan; 40(2): 155-163. doi: 10.1002/pd.5620. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31821597; PMCID: PMC10040212.

²³Chiu RWK, Lo YMD. Cell-free fetal DNA coming in all sizes and shapes. *Prenat Diagn.* 2021 Sep;41(10):1193-1201. doi: 10.1002/pd.5952. Epub 2021 May 7. PMID: 33882153; PMCID: PMC8518878.

²⁴Madrigal Bajo I, Jodar Bifet M, Badenas Orquin C. Implementación del ADN libre circulante para la detección de aneuploidías fetales. *Adv Lab Med.* 2025 Feb 28;6(2):144-153. Spanish. doi: 10.1515/almed-2024-0110. PMID: 40438556; PMCID: PMC12107419.

²⁵Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) - a systematic review. *Prenat Diagn.* 2017 Jun;37(6):527-539. doi: 10.1002/pd.5049. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28382695.

²⁶Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, Samura O, Sasaki A, Akaishi R, Wada S, et al. Retrospective details of false-positive and false-negative results in non-invasive prenatal testing for fetal trisomies 21, 18 and 13. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Jan; 256:75-81. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.050. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33171421.

²⁷Protocolo: Asistencia al embarazo y parto de gestaciones múltiples. Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona. Disponible en: <https://fetalmedicinebarcelona.org/wp-content/uploads/2024/02/gestacionmultiple.pdf> (último acceso 30 de julio de 2025).

²⁸Gil MM, Galeva S, Jani J, Konstantinidou L, Akolekar R, Plana MN, Nicolaides KH. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jun;53(6):734-742. doi: 10.1002/uog.20284. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31165549.

²⁹Van Eekhout JCA, Bekker MN, Bax CJ, Galjaard RJH. Non-invasive prenatal testing (NIPT) in twin pregnancies affected by early single fetal demise: A systematic review of NIPT and vanishing twins. *Prenat Diagn* 2023; 43:829-37.

³⁰Protocolo: Cribado prenatal de las anomalías cromosómicas. Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona. Disponible en: <https://fetalmedicinebarcelona.org/wp-content/uploads/2024/02/diagnostico-prenatal.pdf> (último acceso 31 de julio de 2025).

³¹García-Posada R, Borobio V, Bennasar M, Illa M, Mula R, Serés A, Soler A, Sánchez A, Borrell A. Biopsia corial transcervical: guía práctica. *Diag Prenat* 2012; 23 (1):2-10. doi: 10.1016/j.diapre.2011.11.007.

³²Blumenfeld YJ, Chueh J. Chorionic villus sampling: technique and training. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 22 (2010), pp. 146-151. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283372365.

³³Protocolo: Amniocentesis. Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona. Disponible en: <https://fetalmedicinebarcelona.org/wp-content/uploads/2024/02/amniocentesis.pdf> (último acceso 31 de julio de 2025).

³⁴Parra-Saavedra M, Cruz-Lemini M, Borobio V, Bennasar M, Goncé A, Martínez JM, Borrell A. Amniocentesis: guía práctica. *Diag Prenat* 2014; 25 (1): 20-27. doi: 10.1016/j.diapre.2013.07.004.

³⁵Protocolo: Estudios genéticos en muestras fetales. Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona. Disponible en: <https://fetalmedicinebarcelona.org/wp-content/uploads/2024/02/Estudios-geneticos-en-muestras-fetales.pdf> (último acceso 1 de agosto de 2025).

³⁶Sabalette T, Carlos AM, Romero A, Beltrán C. Utilidad de QF-PCR en el diagnóstico prenatal de aneuploidías fetales. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2015.

³⁷Fernando Iguaz F, Fernández de Miguel M.A, Borque de Larrea L. Valoración de una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y fluorescente (QF-PCR) para el diagnóstico rápido de aneuploidías. *Rev Lab Clin.* 2009; 2(4): 169-177. doi: 10.1016/j.labcli.2009.06.003.

³⁸Del Campo M, Plaja A, Casals E, Figueras F, De la Chica R, Armengol LI, Cirigliano V, Borrell A. Recomendaciones para el uso clínico del microarray genómico en diagnóstico prenatal. *Prog Obstet Ginecol.* 2015; 58(10): 470-473.

³⁹Suela J, López-Expósito I, Querejeta ME, Martorell R, Cuatrecasas E, Armengol L, Antolín E, Domínguez Garrido E, Trujillo-Tiebas MJ, Rosell J, García Planells J, Cigudosa JC; Grupo de diagnóstico prenatal del INGEMM; Grupo de genética prenatal del Hospital Clínico San Carlos. Recommendations for the use of microarrays in prenatal diagnosis. *Med Clin (Barc).* 2017 Apr 7; 148(7): 328.e1-328.e8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2016.12.028. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28233562.

⁴⁰Fabre E, González J.V, Melchor J.C, Ramírez M, Serra B et al. Documentos de Consenso S.E.G.O. 2011. Consulta preconcepcional.

⁴¹Sánchez J.C, González E, Aparicio C, Ezquerra J. Consulta preconcepcional en Atención Primaria. *Medicina de Familia. Semergen. Elsevier.* Vol. 31. Núm. 9. Pág 413-417 (octubre 2005). doi: 10.1016/S1138-3593(05)72960-9.

⁴²^{3a} Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Implantación y evaluación de programas poblacionales de cribado. Cerdá T; Ascunce N. Disponible en: https://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/monografia3_cribado.pdf (último acceso 1 de agosto de 2025).

⁴³Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AETSA 2011/10.

⁴⁴Fernández Martínez FJ, Gil Mira MM, González González C, Madrigal Bajo I, Oancea Ionescu R, Orellana Alonso C; group of experts agreed with the AEDP (Spanish Association of Prenatal Diagnosis) and AEGH (Spanish Association of Human Genetics). NIPT of Maternal Plasma-Originated cfDNA: Applications and Guide for the Implementation. *Appl Clin Genet.* 2025 Apr 26; 18:41-53. doi: 10.2147/TACG.S451444. PMID: 40321219; PMCID: PMC12046523.

⁴⁵Abulí A, Antolín E, Borrell A, Garcia-Hoyos M, García Santiago F, Gómez Manjón I, Maíz N, González González C, Rodríguez-Revenga L, Valenzuela Palafoll I, Suela J. Guidelines for NGS procedures applied to prenatal diagnosis by the Spanish Society of Gynecology and Obstetrics and the Spanish Association of Prenatal Diagnosis. *J Med Genet.* 2024 Jul 19; 61(8):727-733. doi: 10.1136/jmg-2024-109878. PMID: 38834294.