



**Universidad de Zaragoza
Escuela de Enfermería de Huesca**

Grado en Enfermería

Curso Académico 2017 / 2018

TRABAJO FIN DE GRADO

**ACTUALIZACIONES ACERCA DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL DE
ENFERMEDADES CROMOSÓMICAS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Autor/a: Paula Alonso Baeta

Director: Nuria Puig Comas

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. ABSTRACT	2
3. INTRODUCCIÓN	3-4
4. OBJETIVOS	5
5. METODOLOGÍA	5-6
6. DESARROLLO	7-8
a. Técnicas de cribado invasivas	8-9
b. Técnicas de cribado no invasivas	9-11
c. Papel de enfermería	11-13
7. CONCLUSIONES	14-15
8. BIBLIOGRAFÍA	16-18
9. ANEXOS	19
a. Anexo 1: tabla de artículos.....	20-24
b. Anexo 2. Causas de muerte neonatales.....	25
c. Anexo 3. Cuidados prenatales.....	26
d. Anexo 4. Patologías asociadas al Síndrome de Down y su prevalencia.	27

1. RESUMEN

Introducción. Para calcular el riesgo de un feto a presentar alguna de las enfermedades cromosómicas más importantes, se realiza un cribado prenatal durante el primer trimestre. Uno de los inconvenientes es la poca especificidad, lo que supone el uso de una técnica invasiva. En la actualidad existe un nuevo proceso no invasivo el test de ADN fetal que ha demostrado una mayor especificidad.

Objetivo: Trata de averiguar la evidencia actual del cribado neonatal, determinando el papel de enfermería y los recursos que necesitan los familiares para afrontar un diagnóstico de enfermedad cromosómica.

Método. La metodología se ha llevado a cabo mediante la búsqueda en diferentes bases de datos científicas como es ScienceDirect, PubMed, Cuiden, Scielo, Elsevier...

Conclusiones: los métodos invasivos utilizados anteriormente como único modo han caído en desuso debido a los avances que se han producido con los métodos de cribado no invasivos siendo estos de mayor utilidad por su mayor precisión y sensibilidad disminuyendo el número de errores en la detección de aneuploidías.

Palabras clave: diagnóstico prenatal, mujer embarazada, síndrome de down, cribado, ADN, amniocentesis, aneuploidia

2. ABSTRACT

Introduction. To calculate the risk of a fetus to present some of the most important chromosomal diseases a prenatal diagnosis is made during the first trimester. One of the disadvantages is the low specificity, which implies the use of an invasive technique. Nowadays there is a new non-invasive process, the fetal DNA test that has shown greater specificity.

Objective. Try to find out the current evidence of neonatal screening, deciding the role of nursing and the resources need it by the familiys when the diagnosis is positive from a chromosomal disease.

Method. The methodology has been carried out through the search in different scientific databases such as ScienceDirect, PubMed, Cuiden, Scielo, Elsevier...

Conclusion. The invasive methods previously used as the only mode have fallen into disuse due to the advances that have been made with the non-invasive screening methods. These methods are more useful because of their greater precision, reducing the number of errors in the detection of aneuploidies.

Keywords: prenatal diagnosis, pregnant women, down syndrom, screening, DNA, amniocentesis, aneuploidy.

3. INTRODUCCIÓN

El cribado prenatal no es algo que ha surgido de la nada estos años atrás, pero sí que los aspectos a tratar son diferentes a los que se planteaban hace cuarenta años.¹ Se observa que da igual la zona del mundo en la que nos encontremos, en todas existe una probabilidad de que nazcan niños con alguna enfermedad que puede ser causada en su totalidad por problemas genéticos o independientes de ellos. En concreto según la *Organización Mundial de la Salud* (OMS), existe una probabilidad de entre un 4 y un 6% de que esto se ocurra; el 60% de estos son por malformaciones estructurales y el 12-15% enfermedades cromosómicas. Muchas de ellas no suponen una relevancia clínica debido a la elevada letalidad que conllevan, y si no, suponen una enfermedad crónica y/o discapacidad. (ANEXO 1) En 2010, se adoptaron una serie de soluciones para fomentar la prevención primaria y salud de los niños con alguna anomalía.^{2,3,4,5}

En los años setenta, solo se usaba para determinar el riesgo, la edad materna considerándose de relevancia las gestantes de treinta y cinco años o más. Conforme han ido pasando los años ha evolucionado el modo de cribado que se utilizaba, y entre finales de los ochenta y principios de los noventa se complementó a la edad materna una serie de parámetros bioquímicos que se encontraban en el suero materno durante el segundo trimestre.⁶

No es hasta finales de los noventa cuando surge lo que conocemos hoy en día como “cribado combinado” o “screening del primer trimestre”. En este método se unen la edad materna, la translucencia nucal y parámetros bioquímicos encontrados durante el primer trimestre (fracción libre de la porción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana (β -hCG libre) y la proteína plasmática A asociada a embarazo (PAPP-A)).⁶

El cribado prenatal diagnóstica anomalías o enfermedades, detectando aquellas con más riesgo de padecer dichas enfermedades, entre las más comunes: Síndrome de Down (trisomía 21), síndrome de Edwards (trisomía 18), el síndrome de Patau (trisomía 13) y el Síndrome de Turner (monosomía X).⁷

Estas anomalías cromosómicas en las que el número de cromosomas se ven alterados, se denominan aneuploidías.⁸

Dentro de los métodos de cribado prenatal encontramos dos tipos:

- **No invasivos.** Son aquellos que sin necesidad de extraer tejido fetal, dan información acerca del feto y sobre el riesgo a padecer alguna aneuploidía.⁸
- **Invasivos** como son la amniocentesis, la cordocentesis, biopsia de vellosidades. En este tipo de cribado se produce una recogida de tejido fetal, lo que provoca un riesgo de entre 0.5-3% de pérdida fetal. ^{6,9}

Los métodos de diagnóstico prenatal no invasivos como la ecografía o test bioquímicos detectan ciertas anomalías relacionadas con algunas patologías pero no logran un diagnóstico certero. Por ello, existen los métodos invasivos (amniocentesis, cordocentesis, biopsia de vellosidades) a través de los cuales se realiza un diagnóstico molecular y citogénico prenatal; esto se logra con la recogida de tejido fetal lo que supone un riesgo de aborto de entre un 0.5-3%.⁶

Tanto en unos como en otros se observan ciertas limitaciones, lo que ha provocado la necesidad de buscar nuevos métodos de diagnóstico prenatal no invasivos. En la actualidad hay un nuevo método, el estudio del ADN fetal en sangre materna un test de cribado, para determinar el riesgo de alteraciones cromosómicas fetales. Se trata de un proceso no invasivo, que analiza la cantidad de ADN libre fetal que circula en sangre materna. ¹⁰

Al respecto del papel del profesional sanitario, y en nuestro caso del papel de enfermería nos vamos a centrar en el relacionado con la trisomía 21, ya que de las enfermedades cromosómicas es la que más se da y la que mayor tasa de supervivencia presenta. Dando especial importancia a las herramientas que se poseen y la información dada a los padres. Denominamos herramientas a todos aquellos recursos que ayudan a afrontar a las familias un diagnóstico positivo, como son asociaciones de padres, grupos de apoyo terapéutico, etc.

La elección de este tema se debe a que se trata de un tema de gran importancia ya que las enfermedades cromosómicas son comunes en todas las regiones del planeta por ello la necesidad de exponer las actualizaciones de los métodos de cribado y sus mejoras en el diagnóstico.

4. OBJETIVOS

➤ **Objetivo general.**

- Averiguar la evidencia que existe actualmente sobre el cribado neonatal.

➤ **Objetivos específicos**

- Determinar el papel de enfermería en el proceso de cribado prenatal de enfermedades cromosómicas
- Conocer las herramientas necesarias para que los familiares afronten el impacto que genera la enfermedad del niño de una mejor manera.

5. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha realizado una búsqueda exhaustiva de artículos científicos en diferentes bases de datos, y revistas científicas.

Los artículos se han seleccionado a través de diferentes criterios de exclusión e inclusión.

Se han usado palabras claves extraídas de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS), y mediante la utilización de operadores booleanos (AND, OR, NOT); para facilitar así la búsqueda, reduciendo el número de artículos y concretándolos en aquellos que son útiles para este trabajo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Artículos de texto completo y gratuito.	Estudios no originales
Artículos en Español e Inglés	Resúmenes, comunicaciones de congresos
Artículos sobre mujeres embarazadas de forma natural	Artículos de hace más de 10 años
Artículos que se adapten a los objetivos de la búsqueda bibliográfica.	

Tabla 1. Criterios de inclusión e exclusión

BASES DE DATOS	PALABRAS CLAVES/ OPERADORES BOOLEANOS	ARTICULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS DESECHADOS	ARTÍCULOS UTILIZADOS
CUIDEN	Aneuploidía AND cribado	0	0	0
PubMed	Aneuploidía AND cribado	0	0	0
ScienceDirect	diagnóstico prenatal AND aneuploidías	47	40	7
Scielo	Aneuploidía AND cribado	5	1	4
	diagnóstico prenatal AND síndrome de down	27	25	2
Cochrane	Aneuploidía AND cribado	1	0	1
Elsevier	Diagnóstico prenatal AND Aneuploidía	80	77	3
PAGINAS WEB				
SEGO				1
OMS				1
Asociación Española de Sindrome de Down				1
REVISTAS				
Redalyc				1

Tabla 2. Métodos de búsqueda

6. DESARROLLO

En la década de los setenta, el primer factor de riesgo para la sospecha de posibles enfermedades cromosómicas fue la edad materna avanzada. Se definió como grupo de “alto riesgo” las mujeres con una edad mínima de 35 años, lo que constituía el 5% de las embarazadas. En estos casos para obtener un resultado se realizaba una amniocentesis.⁶

A finales de los ochenta y principios de los noventa se añadió otro parámetro para mejorar el diagnóstico, disminuyendo así los métodos invasivos. Se empezó a tener en cuenta una serie de marcadores que se encontraban en el suero materno en el segundo trimestre. Se siguió investigando para encontrarlos en el primer trimestre del embarazo.⁶

A finales de los años noventa, se introdujo el cribaje a través de la combinación de la edad materna y el grosor de la translucencia nucal¹ (TN).

⁶ Con el paso del tiempo, la edad materna se ha combinado con la TN y la bioquímica sérica materna: Hormona Gonadotropina Coriónica Humana libre (HCG), y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) para detectar al 85-90% de los fetos afectados en el primer trimestre, con una tasa de falsos positivos del 5%. A este último método se le conoce como “cribado combinado” o “Screening del primer trimestre”. De esta manera observamos un aumento en la detección de un 16%, y esto es debido a la implantación de parámetros bioquímicos.^{6,11}

Es en el año 2005 cuando aparece una recomendación de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) basada en los resultados publicados por dos estudios prospectivos FASTER5 y SURUSS6. A partir de entonces se propuso la realización del screening del primer trimestre en todo el territorio nacional para todas las gestantes que acudieran al obstetra antes de la semana catorce.¹²

¹ Se denomina translucencia nucal al acumulo de líquido en la región posterior del cuello fetal que se sitúa entre la piel y la base del cráneo. Esta se observa ya que en la ecografía aparece una imagen translúcida. Esto se mide de manera correcta a las once-catorce semanas; la medición debe ser fiable y correcta debido a que es el marcador de mayor importancia para calcular el riesgo.^{7,9,13}

El cribado combinado está diseñado con un algoritmo específico para la trisomía 21 (Síndrome de Down) y 18 (Síndrome Edwards), pero también detecta el 96% de los síndromes de Turner, el 80% de las trisomías del cromosoma 13 (Síndrome de Patau) y el 62% de las demás aneuploidías sexuales.¹¹ Dentro de las cromosomopatías fetales, la trisomía 21 o síndrome de Down (SD) es de gran importancia al ser la más frecuente en recién nacidos, la de mayor supervivencia posnatal y la causa más común de retraso mental.²

Para la realización del estudio cromosómico son necesarios varios aspectos basados en primer lugar de los hallazgos prenatales y segundo en la decisión de los padres.⁷

El cribaje prenatal para las aneuploidías fetales es la atención estándar en muchos países, pero las actuales pruebas bioquímicas y ecográficas presentan altas tasas de falsos positivos y falsos negativos. El descubrimiento del ADN celular fetal circulante en sangre materna ofrece la posibilidad de pruebas genómicas prenatales no invasivas (PGPNI) como un método de cribado más exacto. Dos enfoques utilizados para las PGPNI son la secuenciación masiva en paralelo por fragmentación al azar (SMPFA) y la secuenciación masiva en paralelo dirigida (SMPD).¹⁴

❖ TÉCNICAS DE CRIBADO INVASIVAS

Al aumentar la edad materna proporcionalmente aumenta el riesgo por ello se ofrecía a todas las mujeres gestantes a partir de los 35 años la realización de un examen genético: amniocentesis o biopsia corial. A este procedimiento se le conoce como "Indicación por edad materna (IPEM)".¹⁵

La **amniocentesis** es una de las técnicas invasivas más usadas para la detección de defectos cromosómicos. Se trata de una prueba diagnóstica prenatal cuyo objetivo es la obtención de células fetales a través de una punción en el abdomen con aguja fina. A pesar de haberse usado durante mucho tiempo como método de cribaje principal, cada vez su uso es más cuestionable debido a los riesgos que supone.¹⁰

Esta prueba se realiza entre las 14 y 18 semanas de gestación, ya que se ha comprobado que esta es la etapa más favorable para su realización. No está recomendada para todas las mujeres embarazadas, sino para aquellas que presentan un riesgo mayor de que el feto presente alguna anomalía.¹⁰ Debido a su baja tasa de detección de aproximadamente 50% de trisomías y los altos riesgos de la punción, como^{8, 15}:

- Aborto (1-3%)
- Infección
- Hemorragia

❖ TÉCNICAS DE CRIBADO NO INVASIVAS

El cribado no invasivo más utilizado es el “screening” del primer trimestre. Lo primero a realizar en este modo de cribado es la ultrasonografía. A través de una ecografía se pueden observar una serie de parámetros que van a determinar un mayor o menor riesgo de padecer el feto alguna enfermedad cromosómica.^{7,16}

Esos parámetros son:

- Marcadores bioquímicos. Se debe determinar la fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana (BHCG) y de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) entre la semana 8 y 12+6.
- Translucencia nucal y la longitud craneocaudal a través de una ecografía entre las semanas 10+4 y 14+2.
- Factores modificadores del cribado (etnia, fecha de última regla, gestaciones previas con SD o defectos del tubo neural, tabaquismo, peso materno, diabetes, tipo de embarazo).¹⁷
- Si no es posible la realización del cribado combinado del primer trimestre se efectúa un cribado bioquímico del segundo trimestre entre la semana 14 y la 17+6 mediante la determinación de la alfafetoproteína y la BHCG.

Junto con todo esto se debe tener en cuenta la edad de la gestante, para comprobar si pertenece al grupo de riesgo (>35 años). Además, al introducir otros marcadores ecográficos (hueso nasal, ángulo facial...) se disminuye la tasa de falsos positivos.¹⁷

Recientemente se ha implementado pruebas moleculares que analizan DNA fetal en sangre materna y que diagnostican SD con sensibilidad y especificidad superiores al 99%. La técnica del ADN fetal libre en sangre materna, detecta la fracción libre de DNA fetal en una muestra de sangre materna a partir de la novena semana de embarazo.²

A través de esta técnica tenemos tres modalidades de "screening":⁷

- Ecografía 11-14 y si el riesgo es de 1 en 1000 o mayor
- Cribado según grupos de riesgo. Con los resultados del cribado combinado se determinan una serie de grupos de riesgo, en función de a qué grupo pertenezcas se realizará una actuación u otra. Al determinar estos grupos de riesgo disminuye el número de aneuploidías no detectadas, un 98% son descubiertas.
 - De 1 en 10 o mayor, se recomienda un cribado invasivo (biopsia corial o amniocentesis)
 - Entre 1 en 10 y 1 en 2500, se realiza lo que se conoce como análisis en sangre materna
 - Menor de 1 en 2500, no se realiza ningún examen
- Cribado a toda la población con DNA fetal en sangre materna (DNF sm) y biopsia corial a los catalogados con riesgo alto. El cribado a través de un análisis del DNA fetal en sangre materna, supone un gran avance ya que con él se detecta casi el 100% de las trisomías 21 y 18 presentando una tasa de 0,3 y 0,2% de falsos positivos.

Las pruebas moleculares que se realizan para detectar el DNA fetal en sangre materna tienen un inconveniente muy importante y es su alto coste. Otro de los problemas es que se necesita una gran cantidad de moléculas de DNA fetal para determinar la existencia de alguna aneuploidía.^{7, 18}

A lo largo de los años se ha ido estudiando el modo de conseguir detectar algún trastorno genético a través de un método no invasivo. En los últimos años se ha detectado la presencia de ácidos nucleicos fetales libres en el plasma materno (cffDNA); no se conoce con exactitud de donde provienen estas moléculas pero hay pruebas contundentes que indican que es de la placenta.¹⁸

Una de las dudas que generaba esto, era saber si pertenecían a algún embarazo anterior, pero se demostró que el cffDNA en sangre tiene una vida media muy corta por lo que debe existir una parte que lo produzca de forma continuada durante el embarazo.¹⁸

El control prenatal se debe comenzar a realizar desde que se tenga una leve sospecha de embarazo. Durante todo el proceso del embarazo la enfermera tiene un papel importante en el control y en el apoyo a la gestante¹⁹.

La gestante acude a lo largo de todo el embarazo a la consulta de la matrona para la realización de determinados controles¹⁹. ANEXO 2 Estos controles tienen una serie de objetivos:

OBJETIVOS
1. Determinar el estado de salud tanto de la madre como del feto
2. Identificar la edad gestacional
3. Evaluar riesgos y prevenirlos
4. Diagnosticar y tratar oportunamente la patología detectada

Tabla 3. Objetivos del control prenatal

Una vez que se confirma el diagnóstico de una enfermedad cromosómica, para los padres supone un gran impacto. Por ello se debe de tener en cuenta que algunas familias no conocen el diagnóstico hasta el momento del nacimiento, y en muchos casos, las familias con el tiempo, lo recuerdan como una información dada de manera brusca y centrada solo en los puntos negativos.¹⁹

Cuando el diagnóstico se conoce de manera prenatal, el médico y la matrona deben exponerle las opciones que posee la gestante en ese punto del embarazo, y sopesar la decisión. Ya que entre estas opciones se encuentra la interrupción del embarazo, ofreciéndole toda la información acerca del procedimiento de aborto, las complicaciones y consecuencias que conlleva la realización del procedimiento, el impacto sobre su salud, etc. Una vez dada esta información la decisión final recae sobre los padres.^{20,21}

El papel del profesional sanitario es ofrecer los primeros datos acerca de la enfermedad cromosómica, en concreto vamos a hablar del síndrome de Down (SD) ya que se trata de la trisomía más común y con mayor tasa de supervivencia.⁸ Es útil realizar alguna pregunta como: ¿Qué sabe acerca del SD?, para a partir de ahí corregir y/o añadir información sobre la enfermedad, las patologías asociadas y su prevalencia (Anexo 4).

Es importante elaborar un plan con el que todo profesional se sienta cómodo para que así la comunicación con las familias sea mejor y no cause más dudas de las que ya se tienen en ese momento, pero sin seguir un guión estricto. Cada enfermero debe encontrar el tono y una actitud a la hora de comunicarla información pertinente, teniendo en cuenta la importancia de la cercanía y el hacer sentir a las familias libres de comunicar todas las dudas y miedos que posean.²¹

Toda la información sobre la enfermedad se debe complementar con experiencias, con la realidad de otras personas; por ello se debe informar a las familias sobre los recursos que poseen en su comunidad. La Asociación de Síndrome de Down en España posee una página web en la que mediante foros, publicaciones permite que padres con hijos con síndrome de down puedan preguntar sus dudas. La web “Mi hijo con síndrome de Down” lo que intenta es dar información una vez que se ha abandonado la consulta del médico. ²¹

7. CONCLUSIONES

El diagnóstico prenatal de SD y de otras anomalías cromosómicas se ha realizado por más de 40 años y han ido evolucionando, mejorando los criterios para disminuir el número de procedimientos invasivos que se realizaban. A todo esto hay que añadir la influencia del avance de la ecografía prenatal y de las técnicas moleculares para la cuantificación de proteínas y análisis de ADN.

Desde el principio, se han usado los marcadores séricos como cribaje para la detección de aneuploidías fetales, lo que ha supuesto con los años que se hayan ido encontrando progresivamente nuevos, y siendo estos más efectivos y con mayor sensibilidad.

El uso de los procesos invasivos cada vez es menor, solo para aquellos casos en los que el riesgo sea muy elevado, ya que cada vez se tienen más en cuenta los riesgos que presentan estas técnicas. Además se han visto afectados por los métodos de cribaje no invasivos que cada vez son más utilizados y precisos, reduciendo así la tasa de falsos positivos.

El método no invasivo más utilizado es el “screening” del primer trimestre debido a los buenos resultados que tiene; el resto de nuevos métodos todavía se están introduciendo debido a los pocos años de evolución, pero con los grandes avances que existen hoy en día su uso cada vez será mayor.

El papel de la enfermera a la hora de la realización del cribado y del diagnóstico es esencial, aunque pequeño. La enfermera podría realizar más, pero se centra principalmente en un apoyo psicológico de la familia, y una vez que el niño nace de él también.

Durante el periodo del cribado es muy importante dar toda la información pertinente a la familia, para que haya un mayor entendimiento de las posibilidades, de los riesgos que supone si se llega a la realización de una prueba de cribado invasiva.

Los recursos presentes en la sociedad para las familias con hijos con alguna enfermedad cromosómica cada vez son mayores, ya que se ha visto la importancia de una implicación mayor por parte del profesional sanitario. Cada día hay más asociaciones y grupos de apoyo de personas que han pasado por lo mismo y así ayudar a una mejor adaptación a este cambio de vida que supone este tipo de enfermedades.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. González-melado F, Di Pietro ML. Diagnóstico prenatal genético no invasivo: reflexión bioética sobre la utilización del diagnóstico prenatal no invasivo a partir del análisis de ácidos nucleicos presentes en sangre periférica materna. Instituro Giovanni Paolo II, Citta del Vatiano, Italia; 2011. [Último acceso: 20 de marzo 2018]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/875/87522172003/>
2. González García R, Maza Blanes M.A, Oliva López Y, Menéndez García R. La Genética Comunitaria en los programas de diagnóstico prenatal en el municipio Minas de Matahambre. Rev. Ciencias Médicas; Vol.16, nº6; Pinar del río; 2012. [Último acceso: 22 marzo 2018]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942012000600002&script=sci_arttext&tlang=en
3. Hijona J.J, Zorrilla A, Frutos F.J, Contreras A, Pallarés C, Torres Martí J. Amniocentesis genéticas durante los últimos 6 años en nuestro hospital. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España; Clin Invest Gin Obst. 2011;38 (2):38-43
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). Anomalías congénitas. [Internet] Ginebra, Suiza; Abril 2015. [Último acceso: 23 de marzo 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>
5. Sainz J, Serrano R, Peral I, Turmo E, Moro A, Almeida C, Caballero V, Garrido R. Implementación universal de un cribado de defectos congénitos de garantía en un área sanitaria: área hospitalaria de Valme, Sevilla, España. REV CHIL OBSTET GINECOL 2011; 76(5): 325-333.
6. Fandiño-Losada A, Lucumí-Villegas B, Ramírez-Cheyne J, Izasa de Lourido C, Saldarriaga W. Variabilidad de las indicaciones en el diagnóstico prenatal del síndrome de Down. REV CHIL OBSTET GINECOL 2016; 81(1). [Último acceso: 8 de abril 2018]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v81n1/art04.pdf>
7. Renconret G, Ortega X, Pinto M. Diagnóstico prenatal y manejo perinatal en enfermedades raras. REV. MED. CLIN. CONDES - 2015; 26(4) 432-441.

8. Molina García F. Métodos de cribado de aneuploidías en diagnóstico prenatal. Servicio de obstetricia y ginecología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España; 2011; 22 (3): 92-96.
9. Valdecabres Ortiz C, Pérez Gamir E, Gorriz Pintado S, Cervera J. Implantación de un cribado de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación mediante ecografía y marcadores bioquímicos. Revisión de 3 años de experiencia. Medicina Reproductiva y Embriología Clínica, Valencia, España; 2016; 3, 12-16.
10. Sociedad Española de Ginecología y obstetricia (SEGO). Estudio del ADN fetal. [Internet]. Madrid, España; 2018. [Último acceso: 4 de abril 2018]. Disponible en: https://sego.es/AREA_DE_LA_MUJER
11. Illescas T, Coronado P.J, Ortega M.D, Soler P, Costa G, Montalvo J. Estudio descriptivo del cribado de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación, en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, España. REV CHIL OBSTET GINECOL 2011; 76(5): 318-324
12. Peral Camacho I, Vélez González M.J, Sainz Bueno J.A, Moro Ortiz A. Resultados del programa de cribado prenatal de cromosomopatías en el área sanitaria sur de Sevilla, tras la implantación de la aplicación corporativa siPACAC. Unidad de Gestión Laboratorio Clínico, Hospital Universitario de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sevilla Sur, Sevilla, España; Clin Invest Gin Obst. 2018;45 (2):58-63.
13. Peral Camacho I, Chaves Lameiro P, Viloria Peñas M, Sainz Bueno M.A, Plaza Cubero A, Moro Ortiz A. Análisis de los resultados del programa de cribado prenatal de cromosomopatías en el Área Hospitalaria de Valme (Sevilla). Identificación de áreas para la mejora de la calidad. Rev Lab Clin. 2013; 6(3):115-121
14. Pruebas genómicas prenatales no invasivas para la detección de la aneuploidía cromosómica fetal en embarazadas (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017 Issue 11. Art. No.: CD011767. DOI: 10.1002/14651858.CD011767.

15. Hörmansdörfer C, Corral A, Scharf A, Vaske B, Hillemanns P, Scmidt P. Comparación de los métodos actuales de cribado prenatal del síndrome de down. Departamento de Obstetricia y Ginecología Universidad de Medicina de Hannover; Rev Esp Salud Pública 2010; 84: 43-51
16. Romero Gámez M, Grant G, Azumendi Pérez G, Herrero Cantero J.R, Borenstein M. Visualización de la anatomía fetal por ecografía prenatal entre las semanas 11-13+6. Centro Gutenberg, Unidad de Ecografía, Málaga, España; 2011; 22(3):68-73.
17. Rodríguez Pérez M.A, Comas Gabriel C, Echevarría Tellería M, Rodríguez García I, Sabrià Rius J. Estrategias para mejorar el cribado de síndrome de Down: experiencia en el Instituto Dexeus (Barcelona). diagn prenat, 2011; 22(2):41-50.
18. Illanes S., Pertossi E., González M.I. Diagnóstico prenatal no invasivo. Obstetricia y Ginecología y Laboratorio de Biología de la Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Santiago, Chile; REV. MED. CLIN. CONDES - 2014; 25(6) 887-893
19. Aguilera S. Soothil P. Control prenatal. REV. MED. CLIN. CONDES - 2014; 25(6) 880-886.
20. Paul M. Cerdá J. Correa C. Lizama M. ¿Cómo reciben los padres la noticia del diagnóstico de su hijo con síndrome de Down?. Rev Med Chile 2013; 141: 879-886.
21. Asociación Española de Síndrome de Down. [Internet]. Madrid, España; 2014. [Último acceso: 14 de abril 2018]. Disponible en: <http://www.mihijodown.com/es/profesionales>

ANEXOS

ANEXO 1. Tabla de artículos

ARTICULO	AUTOR	AÑO DE PUBLICACIÓN	RESUMEN
1. Diagnóstico prenatal genético no invasivo: reflexión bioética sobre la utilización del diagnóstico prenatal no invasivo a partir del análisis de ácidos nucleicos presentes en sangre periférica materna	González-melado F, Di Pietro ML	2011	Analiza la situación actual de las técnicas no invasivas para el diagnóstico prenatal, las ventajas y desventajas que estas suponen, y los principales problemas bioéticos que generan.
2. La Genética Comunitaria en los programas de diagnóstico prenatal en el municipio Minas de Matahambre	González García R, Maza Blanes M.A, Oliva López Y, Menéndez García R	2012	Expone las probabilidades existentes de que se posea una enfermedad cromosómica. Establece los parámetros que pueden influir en este aumento de riesgo, destacando la importancia de un buen cribaje prenatal.
3. Amniocentesis genéticas durante los últimos 6 años en nuestro hospital	Hijona J.J, Zorrilla A, Frutos F.J, Contreras A, Pallarés C, Torres Martí J	2011	Estudia la importancia de un buen cribaje, y de los marcadores que se obtienen mediante ecografías ya que disminuyen el número de falsos positivos. Además de los motivos que provocan la realización de amniocentesis y como disminuirlas.

ARTICULO	AUTOR	AÑO DE PUBLICACIÓN	RESUMEN
4. Anomalías congénitas	Organización Mundial de la Salud	2015	Proporciona datos y cifras acerca de las probabilidades de que aparezca alguna anomalía congénita. Además, de explicar los diferentes factores de riesgo.
5. Implementación universal de un cribado de defectos congénitos en un área sanitaria Valme, Sevilla, España	Sainz J, Serrano R, Peral I, Turmo E, Moro A, Almeida C, Caballero V, Garrido R	2011	Busca la manera de hallar un modelo de cribado universal y estandarizado de anomalías cromosómicas. Para ello analiza los métodos existentes teniendo en cuenta datos estadísticos.
6. Variabilidad de las indicaciones en el diagnóstico prenatal del síndrome de Down	Fandiño-Losada A, Lucumí-Villegas B, Ramírez-Cheyne J, Izasa de Lourido C, Saldarriaga W	2016	Analiza las indicaciones en el diagnóstico prenatal del SD, analizando los diferentes métodos y así poder ver la variabilidad existente en la detección y la necesidad de los métodos invasivos.
7. Diagnóstico prenatal y manejo perinatal en enfermedades raras	Renconret G, Ortega X, Pinto M	2015	Proporciona información sobre las diferentes funciones del profesional sanitario a la hora de la detección de enfermedades raras; además de explicar los diferentes métodos de detección.
8. Métodos de cribado de aneuploidías en diagnóstico prenatal.	Molina García F	2011	Explica los diferentes métodos de cribado existentes, y su evolución a lo largo del tiempo. Y la importancia de la realización de los mismos.

ARTICULO	AUTOR	AÑO DE PUBLICACIÓN	RESUMEN
9. Implantación de un cribado de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación mediante ecografía y marcadores bioquímicos.	Valldecabres Ortiz C, Pérez Gamir E, Gorri Pintado S, Cervera J	2016	El objetivo consiste en encontrar una técnica de cribaje que identifique a todas las mujeres gestantes que presentan mayor riesgo. Recalca la importancia de la medición de la translucencia nucal.
10. Área de la mujer: Análisis de sangre fetal y amniocentesis.	Sociedad Española de Ginecología y obstetricia	2017	Explica los métodos de cribado para enfermedades cromosómicas, su procedimiento, técnicas.
11. Estudio descriptivo del cribado de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación, en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, España	Illescas T, Coronado P.J, Ortega M.D, Soler P, Costa G, Montalvo J.	2011	Analiza los métodos de cribado a lo largo de los años, y la importancia de realizarlo durante el primer trimestre de gestación para así comenzar a abordarlo lo antes posible
12. Resultados del programa de cribado prenatal de cromosomopatías en el área sanitaria sur de Sevilla, tras la implantación del siPACAC	Peral Camacho I, Vélez González M.J, Sainz Bueno J.A, Moro Ortiz A	2018	Recopila como han ido avanzando los métodos de cribado prenatal de cromosomopatías. Explicando además los métodos de software utilizados para disminuir el número de falsos positivos.
13. Análisis de los resultados del programa de cribado prenatal de cromosomopatías en el Valme (Sevilla)	Peral Camacho I, Chaves Lameiro P, Viloria Peñas M, Sainz Bueno M.A, Plaza Cubero A, Moro Ortiz A.	2013	Expone la importancia de un análisis crítico de la calidad de los métodos. Analizando los avances en torno a la calidad que se han producido en un área concreta, Valme, Sevilla.

ARTICULO	AUTOR	AÑO DE PUBLICACIÓN	RESUMEN
14. Pruebas genómicas prenatales no invasivas para la detección de la aneuploidía cromosómica fetal en embarazadas	John Wiley & Sons	2017	El objetivo es analizar y evaluar la sensibilidad del diagnóstico de los diferentes métodos de cribado no invasivos.
15. Comparación de los métodos actuales de cribado prenatal del síndrome de down.	Hörmansdörfer C, Corral A, Scharf A, Vaske B, Hillemanns P, Scmidt P	2010	Analiza los diferentes métodos de screening y la importancia de la edad materna, siendo un factor de riesgo importante.
16. Visualización de la anatomía fetal por ecografía prenatal entre las semanas 11-13+6.	Romero Gámez M, Grant G, Azumendi Pérez G, Herrero Cantero J.R, Borenstein M.	2011	Indica la importancia, y todos los datos y mejoras que implica la utilización de la ecografía.
17. Estrategias para mejorar el cribado de síndrome de Down: experiencia en el Instituto Dexeus (Barcelona).	Rodríguez Pérez M.A, Comas Gabriel C, Echevarría Tellería M, Rodríguez García I, Sabrià Rius J.	2011	Evalúa el método de cribado, en concreto el del Síndrome de Down, y propone estrategias de mejora, y los puntos fuertes del mismo.
18. Diagnóstico prenatal no invasivo	Illanes S., Pertossi E., González M.I.	2014	Realiza una investigación acerca de los distintos modos de cribado no invasivos existentes hoy en dia, y los explica exponiendo las ventajas y desventajas de cada uno de ellos.

ARTICULO	AUTOR	AÑO DE PUBLICACIÓN	RESUMEN
19. Control prenatal	Aguilera S. Soothil P.	2014	<p>El objetivo es hacer ver la importancia de un control prenatal, incluso para mujeres sanas. Los controles regulares ayudan a identificar grupos de riesgo.</p> <p>También explica los diferentes tipos de controles a realizar.</p>
20. ¿Cómo reciben los padres la noticia de su hijo Síndrome de Down?	Paul M. Cerda J. Correa C. Lizama M.	2013	<p>Habla de la importancia de cómo se comunica la noticia de que posee la enfermedad. Este momento es clave y se debe realizar de una manera adecuada, y cercana para evitar que sea más traumático.</p>
21. Ha nacido un bebé con síndrome de Down	Asociación Española de Síndrome de Down	2014	<p>Es una página web, en la que se resuelven las posibles dudas que tanto padres como profesionales poseen a la hora del diagnóstico de Síndrome de Down</p>

ANEXO 2. CAUSAS DE MUERTE NEONATALES (2013)



Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS). Anomalías congénitas. Abril 2015. [Último acceso: 23 de marzo 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>

ANEXO 3. CUIDADOS PRENATALES

TIEMPO (SEMANAS)	EXÁMENES SOLICITADOS
Primer control	Hemograma / Hto-Hb Urocultivo y Orina completa Grupo sanguíneo Rh/Coombs indirecto VDRL-RPR Ag superficie Hepatitis B Citología cervical Glicemia Ultrasonido por indicación
11-14 sem	Ultrasonido 11 a 14 semanas, para riesgo de aneuploidía, (más bioquímica: BHCG libre PAPP-a, según disponibilidad) Doppler arterias uterinas
20-24 sem	Ultrasonido anatomía y marcadores aneuploidía Doppler de arterias uterinas (si no se realizó en examen US previo) Evaluación del cérvix, según disponibilidad
26-28 sem	Glicemia post prandial, tamizaje de Diabetes, Coombs Indirecto en Rh no sensibilizada. Administración inmunoglobulina anti Rho (Rh negativas no sensibilizadas), según disponibilidad
32-38 sem	Ultrasonido (crecimiento, presentación, placenta) Repetir VDRL/RPR, Hto-Hb Cultivo <i>Streptococcus B</i> (35-37 sem)

Tabla 3. Programa de cuidados prenatales

Fuente: Aguilera S. Soothil P. Control prenatal. REV. MED. CLIN. CONDES

- 2014; 25(6) 880-886. [Internet] [Último acceso: 10 de abril 2018].

Disponible en;

<https://www.sciencedirect.com.roble.unizar.es:9443/science/article/pii/S0716864014706340>

ANEXO 4. Patologías asociadas al Síndrome de Down y su prevalencia.

PROBLEMA	PREVALENCIA
Cardiopatía congénita	40-62%
Hipotonía	100%
Retraso del crecimiento	100%
Retraso mental	97.3%
Alteraciones de la audición	50%
Problemas oculares: - Estrabismo - Cataratas	44% 5%
Alteraciones tiroideas	45%

Tabla 4. Principales problemas de salud en personas con síndrome de Down

Fuente: Lirio Casero Julián, García Pérez Jesús. Protocolo de seguimiento del síndrome de Down. [Internet] Unidad de Pediatría Social. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid. 2014. [Consultado 14 de Marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2014/xviii08/04/539-549.pdf>

