



ORIGINAL

Resultados del programa de cribado prenatal de cromosomopatías en el área sanitaria sur de Sevilla, tras la implantación de la aplicación corporativa siPACAC



I. Peral Camacho^a, M.J. Vélez González^{a,*}, J.A. Sainz Bueno^b y A. Moro Ortiz^a

^a Unidad de Gestión Laboratorio Clínico, Hospital Universitario de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sevilla Sur, Sevilla, España

^b UGC Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sevilla Sur, Sevilla, España

Recibido el 12 de abril de 2016; aceptado el 21 de julio de 2016

Disponible en Internet el 26 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Cribado prenatal;
Test combinado
primer trimestre;
Cromosomopatías;
Síndrome de Down

Resumen

Introducción: Los programas de cribado prenatal de cromosomopatías requieren un *software* que permita el cálculo de riesgo. El *software* suele ser comercial y vinculado al proveedor de los reactivos bioquímicos. Exponemos los resultados del programa desde la implantación de un nuevo *software* no comercial y de carácter corporativo (siPACAC) y las mejoras en la gestión generadas tras su establecimiento.

Material y método: Estudio observacional, retrospectivo efectuado sobre gestantes incluidas en el programa de cribado prenatal de cromosomopatías y estudiadas mediante cribado combinado del 1.º trimestre durante los años 2013-2014. Se calcula la tasa de detección (TD) y la tasa de falsos positivos (TFP) para cada aneuploidía y para el conjunto de cromosomopatías. Se comparan los resultados con los obtenidos por el *software* empleado anteriormente (PRISCA). Incluimos el número de técnicas invasivas indicadas, realizadas y revocadas.

Resultados: Se realizaron un total de 6.584 cribados. Cobertura del 95%. TD para trisomía 21 del 87% (TFP 3,2%). Para trisomías 18, 13 y síndrome de Turner las TD fueron del 100%. La TD global para todas las aneuploidías fue del 89% (TFP de 3,3%). Fueron indicadas 258 técnicas invasivas (203 efectuadas y 55 revocadas).

Conclusión: Los resultados con siPACAC son, por lo menos, equiparables a los de PRISCA (TD 80% con TFP 4,6% para trisomía 21) y cumplen con los estándares de calidad publicados. Las mejoras de gestión incluyen la integración del proceso, la conectividad con otras aplicaciones, la gestión eficaz de incidencias, la independencia del proveedor de reactivos y bases de datos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariajvg82@hotmail.com (M.J. Vélez González).

sólidas a nivel de comunidad autónoma. Además de suponer una reducción de técnicas invasivas por menor TFP. Se observa un aumento de revocaciones voluntarias (incremento diagnóstico no invasivo).

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Prenatal screening;
First trimester
combined test;
Chromosomal
abnormalities;
Down's syndrome

Results of the prenatal screening programme for chromosomal abnormalities in the Seville south healthcare area, following the implementation of the corporate application siPACAC

Abstract

Introduction: Prenatal screening programmes for chromosomal abnormalities require software that allows the calculation of risk. The software is often commercial and linked to the biochemical reagents supplier. We present the results of the programme from the implementation of a new non-commercial, corporate software (siPACAC) and management improvements generated after its introduction.

Material and methods: Observational, retrospective study performed on pregnant women included in the Prenatal Screening Programme who underwent 1st trimester combined chromosomal screening during 2013 and 2014. The detection rate (TD) and false positive rate (TFP) for each aneuploidy and for all included chromosomal abnormalities was calculated. The results were compared with those obtained by the previously used software (PRISCA). We include the number of invasive techniques indicated, performed and refused.

Results: A total of 6584 prenatal screenings were performed. The programme reached a coverage of 95%. The TD for trisomy 21 was 87% (TFP 3.2%). For trisomy 18, 13 and Turner's syndrome, the TDs were 100%. The overall TD for all aneuploidies was 89% (TFP 3.3%). A total of 258 invasive techniques were indicated (203 performed and 55 refused).

Conclusion: SiPACAC's results are at least comparable to those of PRISCA (TD of 80% with a TFP of 4.6% for trisomy 21) and it meets quality standards published. Management improvements involve process integration, connectivity with other applications, effective management of incidents, independence from the reagent supplier, solid databases at autonomous community level, as well as reduction in invasive techniques due to lower TFP and increased voluntary refusals (increase in non-invasive diagnoses).

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los primeros programas de cribado prenatal de cromosopatías se inician en los años 70 utilizando un marcador epidemiológico, la edad materna. La baja tasa de detección (el 70% de las trisomías 21 [T21] aparecen en gestantes menores de 35 años), junto al incremento progresivo en la edad de la concepción, el elevado número de técnicas invasivas practicadas y el número de pérdidas gestacionales, entre otras complicaciones derivadas de ellas, llevó a la conclusión de que esta estrategia de cribado no era coste-efectiva¹.

En la década de los 80 se desarrollan marcadores bioquímicos (alfafetoproteína y fracción beta de la gonadotropina coriónica humana [β -HCG] total o libre) que, determinados durante el segundo trimestre y conjuntamente con la edad materna, permiten un incremento de la tasa de detección para el síndrome de Down hasta cifras cercanas al 60%². En cualquier caso, continuaban siendo estrategias poco eficaces e ineficientes.

En los años 90, se incorporan nuevos marcadores bioquímicos (proteína plasmática asociada al embarazo [PAPP-A]) y ecográficos (translucencia nual [TN]), que permiten

adelantar el proceso de cribado al primer trimestre de gestación e incrementar notablemente las tasas de detección (TD) alcanzándose incluso el 85-90% en el caso de la T21³.

En el sistema sanitario público español, en función de las distintas comunidades autónomas e incluso entre las distintas áreas sanitarias de la misma comunidad, se han aplicado una gran diversidad de estrategias para efectuar el cribado y diagnóstico prenatal de las anomalías cromosómicas⁴. En el año 2005 aparece una recomendación de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) basada en los resultados publicados por 2 estudios prospectivos FASTER⁵ y SURUSS⁶. La SEGO propuso la realización del cribado combinado del primer trimestre (CC1°T) y su implantación en todo el territorio nacional para todas las gestantes que acudieran al obstetra antes de la semana 14.º (nivel de evidencia «B», grado de recomendación B), y se descartó, por tanto, la elección de gestantes para pruebas diagnósticas basada únicamente en la edad materna^{7,8}.

El CC1°T está basado en la determinación conjunta de 2 marcadores bioquímicos como son la PAPP-A y la β -HCG libre, y la evaluación de un marcador ecográfico: la TN. Esta estrategia de cribado aporta:

- Sensibilidad adecuada: TD del 70-90% según diferentes grupos de estudio ajustado a una tasa de falsos positivos (TFP) del 5%.
- La determinación precoz del nivel de riesgo permite anticipar las actitudes diagnósticas y las propuestas terapéuticas. La reducción del tiempo de espera en obtener la información diagnóstica favorece una menor repercusión psicológica y morbilidad materna en caso de la realización de interrupción voluntaria del embarazo⁹.
- Un menor coste que otras estrategias de cribado con una efectividad similar.

En Andalucía, la evolución del cribado de cromosopatías no ha sido distinta: también se presentaron diferencias de accesibilidad al recurso entre las gestantes y una gran heterogeneidad en la estrategia de cribado implementada en cada área sanitaria. Esta falta de equidad en el acceso y la citada heterogeneidad llevó en el año 2009 a una propuesta de cribado prenatal de cromosopatías para todo el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA). Dicha propuesta adoptó las recomendaciones de la SEGO e incluyó el CC1^oT dentro de un programa más amplio denominado Programa Andaluz para el Cribado Prenatal de Anomalías Congénitas (PACAC). En este programa, junto al citado cribado de cromosopatías, se incluye el cribado de malformaciones congénitas mediante la ecografía morfológica efectuada en la semana 20 de gestación.

La implantación de cualquier programa de cribado prenatal de cromosopatías requiere del soporte de una aplicación informática que permita efectuar los cálculos necesarios para establecer el riesgo de la gestación. Durante estos años han aparecido diversos programas, algunos libres y la mayoría vinculados a los proveedores de los reactivos empleados en las determinaciones de los marcadores bioquímicos. La mayoría de estas aplicaciones son similares en cuanto al llamado «motor de cálculo» y se basan en estimar el riesgo individual de una embarazada multiplicando el riesgo *a priori* debido a la edad materna por la razón de verosimilitud del perfil de los marcadores empleados (PAPP-A, β -HCG libre, TN)¹⁰⁻¹².

Para la implantación del PACAC, los gestores del SSPA decidieron desarrollar una aplicación informática corporativa denominada siPACAC. Los profesionales del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, tanto en el ámbito de Atención Primaria (matronas) como especializada (UGC Obstetricia y Ginecología y UGC Laboratorio Clínico) han participado activamente en el desarrollo y la implementación de esta nueva herramienta.

El objetivo del presente trabajo es presentar los resultados expresados como TD y TFP para las principales aneuploidías obtenidos desde la implantación de siPACAC y compararlos con los presentados por la anterior aplicación. Un segundo objetivo es describir las mejoras incorporadas al programa de cribado tras la introducción del nuevo *software*. Un último objetivo es valorar la evolución del número de técnicas invasivas efectuadas.

Material y método

Tipo de estudio: observacional descriptivo y retrospectivo.

Población de estudio: gestantes procedentes del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, a las que se les ha realizado bajo consentimiento informado el CC1^oT.

Período de estudio: del 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2014, con objetivo de conocer el resultado gestacional en el momento del estudio.

Estrategia del programa de cribado: determinación de β -HCG libre y de PAPP-A entre la semana 8 y 13 + 6 (datado por fecha de última regla) y ecografía entre la semana 11 y 13 + 6 para datar la gestación mediante la longitud craneo-caudal y medición de la TN. Como estrategia de rescate, se realizó cribado bioquímico de segundo trimestre (CB2^oT) entre la semana 14 y 17 + 6 mediante la determinación de AFP y β -HCG libre.

Respecto a la determinación de marcadores bioquímicos: las muestras de suero proceden de los distintos puntos periféricos de extracción que pertenecen al Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla. La PAPP-A y β -HCG libre fueron cuantificadas en un analizador Cobas 6000-E 601 (Roche Diagnostics, España) mediante inmunoanálisis electroquimioluminiscente en fase sólida.

Biometría fetal: la medición de la longitud craneo-caudal y la TN fue realizada por ecografistas certificados y según las normas de la Fetal Medicine Foundation.

Cálculo de riesgo: mediante el *software* siPACAC (Everis). El punto de corte utilizado para indicar la realización de pruebas invasivas fue de 1/270 en el caso de la T21, y de 1/150 para trisomías 13 (T13) y 18 (T18). Para la corrección del MoM de β -HCG libre y PAPP-A se utilizaron los siguientes factores: peso materno, tabaquismo, diabetes, gemelariad, fecundación *in vitro* y etnia.

Estudios citogenéticos: se realizaron los diagnósticos genéticos a partir de muestras obtenidas por técnicas invasivas (biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis) de gestantes con CC1^oT positivos. Los estudios genéticos consistieron en un cariotipo convencional y fueron realizados por un laboratorio externo.

Análisis estadístico: a partir del módulo de estadísticas de siPACAC se exportaron los datos a una hoja de cálculo Excel Office 2010 de Microsoft® y se determinó el número total de cribados, TFP y TD para cada una de las trisomías y el general para el conjunto de las cromosopatías, así como el número total de técnicas invasivas realizadas y de revocaciones firmadas por las gestantes. Para el cálculo de la TD y la TFP se han considerado los diagnósticos genéticos a partir de las técnicas invasivas practicadas, así como de los recién nacidos con sospecha clínica de aneuploidía y también de los efectuados sobre los restos ovulares en los casos de aborto espontáneo.

Resultados

Durante el periodo de estudio se realizaron un total de 6.584 cribados de aneuploidías mediante CC1^oT. En este tiempo se realizaron 37 diagnósticos genéticos de cromosopatías, de los cuales 23 correspondieron a T21, 3 a T18, 2 a T13, 3 a síndromes de Turner y 6 a otras cromosopatías.

En el periodo de estudio únicamente se han producido 2 nacimientos afectos, pero solo uno (T21) procedía de una gestación incluida en el programa de cribado, ya que

Tabla 1 Tasas de detección para síndrome de Down (T21) en las distintas estrategias del programa de cribado

Estrategia de cribado	Tasa de detección (%)
CC1°T	87 ^a
CC1°T + ECO20	95

CC1°T: cribado combinado del primer trimestre; ECO20: ecografía morfológica de la semana 20.

^a Tasa de falsos positivos: 3,2%.

Tabla 2 Tasas de detección para el total de las cromosopatías en las distintas estrategias del programa de cribado

Estrategia de cribado	Tasa de detección (%)
CC1°T	89
CC1°T + ECO20	97

CC1°T: cribado combinado del primer trimestre; ECO20: ecografía morfológica de la semana 20.

la otra (T13) correspondía a una gestante que revocó la participación en el programa. El resto de las gestaciones afectas terminaron en aborto espontáneo o interrupciones voluntarias del embarazo.

La TD del CC1°T para síndrome de Down fue del 87% con una TFP del 3,2%. Esta TD se incrementa al 95% mediante la asociación del CC1°T y la realización de la ecografía morfológica de la semana 20. En la [tabla 1](#) se muestran las TD del programa de cribado de aneuploidías para el síndrome de Down. Para las trisomías 18, 13 y para el síndrome de Turner las TD fueron del 100%. La TD global para todas las cromosopatías mediante CC1°T fue del 89% (TFP 3,3%) y mediante CC1°T junto con la ecografía morfológica ascendió al 97%. En la [tabla 2](#) se muestran las TD del programa de cribado de aneuploidías para el conjunto de las cromosopatías.

Las técnicas invasivas ofertadas por resultado positivo en el CC1°T han sido 258, de las que se efectuaron 203. En los otros 55 casos (21%) se ha producido una revocación voluntaria.

Como datos adicionales, cabe indicar que la cobertura del programa ha sido del 95% y que el resultado gestacional se ha conocido en el 90% de los casos.

Discusión

La implantación de un programa de cribado prenatal de cromosopatías necesita una aplicación informática que permita efectuar los cálculos necesarios para establecer el riesgo de la gestación. Existen diversos programas, algunos libres y la mayoría vinculados a los proveedores de los reactivos empleados en las determinaciones de los marcadores bioquímicos. En nuestro caso empleamos un *software* comercial (PRISCA Typolog V4.0 vinculado al proveedor Siemens) desde la implantación del programa en 2004 hasta el inicio 2013 en el que migramos a un nuevo *software* corporativo creado por la empresa Everis para el SSPA.

Para ser una estrategia coste-eficiente y eficaz, el CCT1°T debe presentar una TD del 70-90% y una TFP del 5%.^{4,6,7} Como ya indicamos con anterioridad, en nuestro estudio y con la aplicación corporativa siPACAC, la TD del CC1°T para síndrome de Down fue del 87% con una TFP del 3,2%. Para

las trisomías 18, 13 y el síndrome de Turner las TD fueron del 100%.

En un estudio llevado a cabo en nuestra área sanitaria durante el período comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2011, con la utilización de la aplicación PRISCA y en el que se realizaron a un total 24.841 CC1°T, la TD para el síndrome de Down fue del 80% con una TFP del 4,6%. Para T18, la TD fue del 77% con una TFP del 4,3%.¹³ Al comparar los resultados de ambos estudios observamos un incremento de TD (87 frente a 80%) y un descenso de TFP (3,2 frente a 4,6%) desde que utilizamos el *software* corporativo. Es evidente que existe una gran diferencia entre el número de cribados incluidos en ambas series (6.584 frente a 24.841) que lógicamente puede condicionar la interpretación de esos incrementos. Esto nos parece manifiesto en el caso de las cromosopatías que no son T21, ya que el número de las incluidas en el presente estudio es muy bajo. En lo referente a la T21, con 23 casos incluidos frente a 66 en el estudio precedente, quizás la diferencia sí deba ser valorada, aun cuando el riesgo informado con la aplicación siPACAC es en el momento del parto y en la etapa en la que empleamos la aplicación PRISCA el riesgo informado era en el momento de la analítica. Como se refleja en la bibliografía, debido a la letalidad intrauterina de estas cromosopatías en las primeras semanas de gestación, informar el riesgo en el momento del parto suele acompañarse de una TD más elevada, pero a expensas de incrementar también la TFP (aspecto no observado en nuestro estudio). Como primera conclusión podemos indicar que el siPACAC, con respecto a los resultados finales, cumple los estándares de calidad habituales para el CC1°T y que estos son, cuando menos, equiparables a los de las aplicaciones comerciales disponibles.

La incorporación de siPACAC ha supuesto una serie de cambios en la gestión de nuestro programa de cribado que pasamos a comentar. Se trata de una aplicación que integra todo el proceso de cribado y diagnóstico de anomalías congénitas (no solo cromosopatías). En él se registra toda la información relevante desde que la gestante acude a la matrona en Atención Primaria para la visita de la 8 semana (antecedentes, datos obstétricos...), pasando por el cálculo de riesgo mediante CC1°T (marcadores bioquímicos y ecográficos) o en su defecto por el CB2°T, la ecografía morfológica, técnica invasiva, resultados citogenéticos y resultado finales de la gestación.

La aplicación permite una integración total con otras aplicaciones corporativas como la BDU (base de datos unificada de todos los usuarios del SSPA), DIRAYA (aplicación que gestiona la asistencia sanitaria tanto primaria como especializada en nuestra comunidad) y el SIL (sistema informático de laboratorio). Se trata además de una aplicación en entorno web que permite un fácil acceso desde cualquier terminal informático del área sanitaria donde esté implantado.

El siPACAC dispone de un sistema de gestión de incidencias eficiente que es esencial para garantizar la calidad global del programa. En una sola pantalla se puede ver qué número de gestantes se encuentran en cada fase del proceso (desde el alta por la matrona hasta el resultado gestacional, pasando por CC1°T, ecografía morfológica, técnica invasiva, citogenética, derivación a medicina fetal, citas pendientes...) y el usuario puede configurar las alertas

visibles en esa misma página con aquellas gestantes que se acercan a los plazos límites establecidos para cada fase del proceso. Además con un solo «clic» se puede acceder a un listado de las gestantes que están en cada alerta, con los datos demográficos más importantes, lo que facilita su rápida localización. Esto se complementa con la comprobación automática de plazos al datar ecográficamente la gestación.

Lógicamente la aplicación cumple todo los requerimientos necesarios en aspectos como control de calidad (cálculo y ajuste de medianas, control de desviaciones en la medición de los marcadores...)¹⁴; seguridad (claves de acceso individuales con niveles de privilegio configurables, trazabilidad de todos los datos...); explotación de datos por medio de consultas configurables cuyos resultados pueden ser exportados a hojas de cálculo.

Por tanto y como conclusión sobre las características de la aplicación, cabe señalar que, aunque algunos de los aspectos citados son compartidos por las aplicaciones comerciales, creemos que una aplicación corporativa tiene algunas potencialidades singulares como la independencia con respecto a los proveedores de reactivos usados en la determinación de los marcadores bioquímicos, habituales suministradores de estas aplicaciones que, evidentemente, no son gratuitas; la adaptabilidad a las particularidades de la organización sanitaria de nuestra comunidad; la posibilidad de crear potentes bases de datos a nivel comunitario que permitan tanto mejorar los resultados del programa (cálculo de medianas, definición de parámetros poblacionales propios...) como conocer importantes datos epidemiológicos sobre anomalías congénitas en el ámbito de nuestra comunidad. Para que todo esto sea posible es deseable que continúe la implantación progresiva de esta aplicación en toda la comunidad autónoma. En el momento de la realización de este estudio la implantación está efectuada en las Áreas Sanitarias de las provincias de Huelva y Sevilla y se han efectuado aproximadamente unos 40.000 CC1°T desde el año 2013.

Un último aspecto que queremos evidenciar es la reducción progresiva en las técnicas invasivas efectuadas como consecuencia de un resultado positivo en el CC1°T. En nuestro caso este hecho tiene una doble explicación, por un lado, la menor TFP desde que utilizamos siPACAC. Esta tasa ha pasado del 4,6 al 3,2% y esto se traduce en que hemos ofrecido 71 técnicas invasivas menos. El segundo componente de la explicación se basa en el progresivo aumento de las revocaciones voluntarias de estas técnicas por parte de nuestras gestantes. En el periodo 2005-2011 las revocaciones no superaron el 5% pero, como señalamos anteriormente, durante el periodo considerado por el presente estudio se han producido 55 revocaciones, lo que supone un 21% de las indicadas. Debemos señalar que estas revocaciones están creciendo en los últimos meses de manera exponencial a medida que se difunde entre las gestantes la disponibilidad de una técnica no invasiva y fiable: el ADN fetal circulante en sangre materna¹⁵⁻¹⁷. Y todo esto a pesar de la escasa cobertura que los sistemas sanitarios públicos dan a estas pruebas y de su elevado coste para las gestantes. Es evidente que estamos en un momento de cambio a la hora de establecer las estrategias que estamos utilizando para el cribado prenatal de cromosopatías. Aunque la estrategia convencional del CC1°T tenga un cierto margen de mejora (implantación de controles de calidad rigurosos en las mediciones

ecográficas, cambios en los algoritmos para el cálculo de riesgo en situaciones especiales como las gestaciones múltiples especialmente las bicigóticas, empleo de bases de datos cada vez más sólidas y adaptadas a nuestras poblaciones...), dichas mejoras probablemente son escasamente significativas frente a los cambios tecnológicos que estamos viviendo y que a su vez condicionan las aptitudes de los profesionales y las decisiones de las gestantes. Como conclusión de este último aspecto de nuestro trabajo queremos señalar que aunque no debemos minimizar los esfuerzos por mejorar la calidad del CC1°T que actualmente efectuamos, tenemos que estar abiertos a incorporar de forma inmediata y en el ámbito de los programas de cribado de la sanidad pública estas nuevas herramientas, no como alternativa al CC1°T, pero sí como complemento, probablemente dentro de un modelo contingente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cuckle HS, Wald NJ, Thomson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94:387-402.
2. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ.* 1988;297:883-7.
3. Manzanares S, Pineda A, Durán MD, López MS, Gallo JL. Cribado de cromosopatías fetales en España. Cambios hospitalarios en el periodo 2006-2011. *Diagn Prenat.* 2013;24:3-10.
4. Alcaine MJ, Aulesa C, Barrencea EM, Casals E, González C, Martín I, et al. Estado actual del cribado prenatal de cromosopatías en España: Resultados encuesta SEQC 2013. *Rev Lab Clin.* 2015;8:138-48.
5. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353:2001-11.
6. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: The results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen.* 2003;10:56-104.
7. Grupo 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. *Diagn Prenat.* 2013;24:57-72.
8. Fortuny A, Gómez ML, Ortega MD, Montalvo J, Valero J, Troyano J, et al. Propuesta de screening combinado de cromosopatías en el primer trimestre de la gestación para todo el territorio nacional. Recomendaciones para la organización de un Servicio de Obstetricia y Ginecología. Documento SEGO 2005 [consultado 20 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.aebm.org/documentos/screening%20gestante.pdf>
9. Antiñolo G, Sánchez J, Sainz JA, Guerrero JM. Programa Andaluz para el Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC). Plan de Genética de Andalucía. [Internet]. 2009. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. [Consultado 20 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/370/pdf/DocPACAC.pdf>
10. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's

- syndrome in the first trimester: A Scottish multicentre study. *Br J Obstet Gynaecol.* 2002;109:667–76.
11. Rodríguez MA, Comas C, Echevarria M, Rodríguez I, Sabrià J. Estrategias para mejorar el cribado de síndrome de Down: experiencia en el Instituto Dexeus (Barcelona). *Diagn Prenat.* 2011;22:41–50.
 12. Martínez E, Prieto B, Álvarez FV. Diseño de un simulador de cálculo de riesgo prenatal de anomalías cromosómicas para un programa de cribado combinado en el primer trimestre de gestación. *Rev Lab Clin.* 2011;4:201–6.
 13. Peral I, Chaves P, Vilorio MM, Sainz JA, Plaza A, Moro A. Análisis de los resultados del programa de cribado prenatal de cromosopatías en el Área Hospitalaria de Valme (Sevilla). Identificación de áreas para la mejora de la calidad. *Rev Lab Clin.* 2013;6:115–21.
 14. Comas C, Echavarría M, Rodríguez MA, Rodríguez I, Sabrià J. Control de calidad en el cribado prenatal de aneuploidía. *Diagn Prenat.* 2012;23:15–24.
 15. Bianchi DW, Oepkes D, Ghidini A. Current controversies in prenatal diagnosis 1: Should noninvasive DNA testing be the standard screening test for Down syndrome in all pregnant women. *Prenat Diagn.* 2014;34:6–11.
 16. Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:42–7.
 17. Gil MM, Giunta G, Macalli EA, Poon C, Nicolaides KH. UK NHS pilot study on cell-free DNA testing in screening for fetal trisomies: Factors affecting uptake. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:67–73.